

Priručnik
Zbrinjavanje čestih akutnih stanja
III. dio

Urednik:
Ivan Gornik
2025.

Sadržaj

Sepsa i septički šok.....	1
Infekcija pluća i pleure.....	17
Bolnički stečena pneumonija.....	29
Apsces pluća.....	37
Infekcije pleure.....	41
Gljivične infekcije.....	46
Tuberkuloza u kliničkoj praksi.....	52
Infekcije mokraćnog sustava.....	58
Infekcije središnjeg živčanog sustava.....	76
Infekcije kože i mekih tkiva.....	141
Upalna stanja u trbuhu.....	172

SEPSA I SEPTIČKI ŠOK

Marija Kusulja, Ivan Gornik

Objedinjeni hitni bolnički prijem KBC Zagreb

Sepsa je hitno, životno ugrožavajuće stanje uslijed disfunkcije organa koje nastaje kao posljedica disregulirane reakcije organizma na infekciju. Prema tome, za **svakog bolesnika** koji se prezentira sa simptomima i znakovima infekcije, potrebna je procjena ima li on sepsu ili ne. Ovo razlučivanje, premda zvuči jednostavno, ključno je u odluci hoće li pacijent biti pušten kući ili zadržan na opservaciji ili hospitalizaciji, a naravno i u iniciranju brzog odgovora te pravovremenog i adekvatnog zbrinjavanja pacijenata sa životno ugrožavajućim stanjem. **Sepsa je česta**, pa je ovo znanje koje je potrebno svakom liječniku koji zbrinjava bolesnike koji se prezentiraju akutnim simptomima. Da bismo ustanovili da bolesnik ima sepsu, **ne čekamo rezultate pretraga** koje dugo traju (pogotovo mikrobioloških), već se kao najvažnijom vodimo brzom inicijalnom **kliničkom procjenom**.

Prije nego krenemo na konkretne korake, potrebno je ukratko razjasniti terminologiju. Više se termina provlači kroz literaturu i kliničku praksu – neki od njih su istoznačni, neki se djelomično preklapaju, a neki su arhaični.

Kao prvo želimo naglasiti da infekcija i sepsa nisu istoznačnice. *Infekcija* je inicijalni korak u nastajanju sepse. Izvor infekcije može biti odmah očigledan, a može biti i tek kasnije dokazan dodatnim laboratorijskim, slikovnim i mikrobiološkim pretragama ili ostati nepoznat. Ukoliko nema infekcije, a pacijent je hemodinamski nestabilan, radi se o drugom obliku šoka, ali ne sepsi. Ovo je važno jer službeni bodovni sustavi koji služe za rano prepoznavanja bolesnika sa sepsom i septičkim šokom prepoznaju i ta druga, sepsi slična stanja, a koja ne uključuju infekciju (više o tome u tablici diferencijalnih dijagnoza). Dakle, patofiziološki **prvo dolazi do infekcije, a potom** zbog disreguliranog odgovora našeg organizma na infekciju dolazi do *sepse* i oštećenja vlastitog tkiva. Ovdje i mikroorganizam, ali i ljudski organizam u pokušaju obrane od mikroorganizma uzrokuju izravnu štetu raznim organima – pa tako dolazi **do zatajivanja funkcije organa**. Infekcija može biti uzrokovana bilo kojim mikroorganizmom, a premda je to daleko najčešće neka od bakterija, sepsu svakako mogu uzrokovati i virusi, te rijeđe i uglavnom u imunokompromitiranih – gljive ili paraziti.

Sljedeći bitni pojam je *bakterijemija* – često, ali ne uvijek prisutna u sepsi. Označava prisutnost bakterija u krvi (analogno tome viremija označava prisutnost virusa, fungemija gljiva i parazitemija prisutnost parazita u krvi). Bakterijemija svakako nije zanemariva, ali nalaz pozitivan na bakterije (ili npr. virus) u krvi ne znači da bolesnik ima sepsu – može se raditi i o kontaminaciji, okultnoj bakterijemiji, o klinički irelevantnoj bakterijemiji, ali naravno i sepsi. Zašto ovo spominjemo? Jer su hemokulture jedna od najvažniji pretraga koje radimo kod bolesnika sa sumnjom na sepsu. Dakle - ako sumnjamo na sepsu, tražimo uzročnika infekcije u hemokulturama (i drugdje). Ali ne vrijedi obratno – porast bakterija u hemokulturi ne znači da se nužno radi o sepsi, pogotovo u nedostatku adekvatne kliničke slike.

Neki od zastarjelih termina koje treba ukloniti iz prakse su septikemija, sindrom sepse, blaga sepsa i teška sepsa. *Septikemija* je zastarjeli termin koji označava prisutnost bakterija ili toksina

u krvi – za prvo već imamo termin, a za drugo uglavnom nemamo dokaza. Još jedan opsolentni termin je *sindrom sepse* kao oznaka bolesnika u kojih se sumnja da imaju sepsu ili su teško narušenog općeg stanja. I posljednji termin koji je izbačen iz prakse i takav treba i ostati je *teška sepsa*. Definiranjem sepse kao stanja sa zatajivanjem organa svaka sepsa zadovoljava stare kriterije „teške sepse“.

Najvažniji i najjednostavniji pojmovi potrebni liječniku u akutnom zbrinjavanju su *sepsa* i *septični šok*. Sepsu imaju bolesnici s očitom ili predmnijevanom infekcijom koji imaju zatajivanje organa i najčešće su teško narušenog stanja, a septični šok imaju pacijenti koji zahtijevaju vazopresor nakon adekvatne nadoknade volumena.

Čemu ovaj jezikoslovni uvod? Da se ujednači vokabular u kliničkoj praksi i kad kažemo da imamo septičnog, ili još gore bolesnika u septičnom šoku – da nam svima bude jasno da **se radi o teško bolesnoj osobi kojoj je potreban strogi nadzor i hitno zbrinjavanje**.

Svaki nepravovremeno prepoznati bolesnik sa sepsom gubi vrijeme i svakog sata mu sve više raste rizik od potrebe intenzivnog liječenja i/ili smrti. Zbrinjavanje septičnog bolesnika može i treba započeti već prvi prvom pregledu, i u kolima hitne pomoći, i u hitnom prijemu, a ne tek po primitku na odjel, ili u jedinicu intenzivnog liječenja.

Sepsa je stanje koje je: - Često - Hitno - Životno ugrožavajuće	Bolesnike sa sepsom treba: - Rano prepoznati - Odmah početi zbrinjavati - Ponavljano nadzirati
Infekcija + disregulirani odgovor organizma → sepsa = zatajivanje organskih sustava	

1. Kriteriji sepse

Gore je navedeno da sepsa znači očitu ili predmnijevanu infekciju uz teško narušeno opće stanje. Tijekom godina izdano je nekoliko međunarodnih konsenzusa, odnosno njihovih ažuriranih verzija koje pokušavaju definirati i kvantificirati „teško narušeno opće stanje“. Ti su bodovni sustavi (npr. SOFA, qSOFA, pa i MEWS, NEWS, itd.) svakako vrlo korisni, pogotovo mlađim ili neiskusnijim liječnicima, te pri predaji bolesnika kolegama i naglašavanju težine općeg stanja. Međutim, važno je naglasiti da **bodovni sustavi samo pripomažu, ali nisu zamjena kliničkoj procjeni**. To znači – **bolesnik može biti septičan i uz SIRS, SOFA ili qSOFA zbroj jednak nuli!** Dakle ako klinički procjenjujemo da je bolesnik teško narušenog stanja, a bodovni sustav to ne potvrđuje – **ne čekamo** da se ispuni kriterij bodovnog sustava da bismo ga ozbiljno shvatili. Ipak, ovi bodovni sustavi služe i da se podsjetimo što provjeriti, kako prepoznati bolesnika i da ga ozbiljnije shvatimo, pratimo, dijagnosticiramo i liječimo. Danas se najčešće u dijagnostici sepse koriste SOFA i qSOFA.

Najjednostavniji bodovni sustav za sepsu je qSOFA (eng. quick SOFA score) zato što ima samo tri kriterija i zato što za njegov izračun nije potrebna niti jedna pretraga. On se sastoji od samo tri kriterija: (a) frekvencija disanja 22 u minuti ili veća, (b) promijenjen mentalni status na temelju Glasgow skale kome (GCS, eng. Glasgow coma scale) i (c) sistolički tlak vrijednosti 100 mmHg ili manji. Svakom će kliničaru odmah biti jasno da je bolesnik koji ima qSOFA zbroj dva ili veći izrazito teško bolestan, i vjerojatno nećete niti gubiti vrijeme na izračun ili zapis bodova. To je i najveća vrijednost qSOFA skora, da odmah pri prvom susretu prepozna septičnog bolesnika. Ali, njegov je veliki nedostatak da prepoznaje bolesnike kad su već teško narušenog općeg stanja, a veliki broj septičnih bolesnika ima qSOFA zbroj 0 ili 1, a svejedno su septični. Elementi qSOFA prikazani su u tablici 1.

Danas je za službenu definiciju sepse osim infekcije potrebno ispuniti i 2 ili više SOFA (eng. sequential organ failure assesment score) kriterija. Međutim SOFA kriteriji su kompliciraniji i zahtijevaju više vremena. Ipak, taj je bodovni sustav značajno osjetljiviji za prepoznavanje bolesnika sa sepsom u usporedbi s qSOFA. Elementi SOFA bodovnog sustava prikazani su u tablici 2.

SIRS (eng. systemic inflammatory response syndrome) bodovni sustav bio je dio stare definicije sepse, a danas je zamijenjen osjetljivijim i specifičnijim SOFA sustavom. Ipak je SIRS i dalje koristan jer je jednostavniji i brže izračunljiv od SOFA, a osjetljiviji od qSOFA bodovnog sustava. Elementi SIRS bodovnog sustava prikazani su u tablici 3.

Tablica 1. qSOFA (ispunjena 2 ili više kriterija upućuju na sepsu)

Sistolički tlak	≤100 mmHg
Frekvencija disanja	≥22 /min
Glasgow koma ljestvica	<15

Tablica 2. SOFA (zbroj bodova 2 ili više kriterija upućuju na sepsu)

Broj bodova	1	2	3	4
Respiratorna funkcija PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200	< 100
Koagulacija Trombociti, x10 ⁹ /L	< 150	< 100	< 50	< 20
Jetrena funkcija Bilirubin, μmol/L	20 – 32	33 – 101	102 – 204	>204
Kardiovaskularni sustav	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 μg/kg*min ili	Dopamin > 5 μg/kg*min ili	Dopamin > 15 μg/kg*min ili

Hipotenzija		dobutamin u bilo kojoj dozi	(nor)adrenalin ≤ 0.1 μg/kg*min	(nor)adrenalin > 0.1 μg/kg*min
Središnji živčani sustav GCS	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Bubrežna funkcija Kreatinin, μmol/L	110 – 170	171 – 299	300 – 440	>440

Tablica 3. SIRS (ispunjena 2 ili više kriterija upućuju na sepsu)

Tjelesna temperatura	>38 °C ili <36 °C
Srčana frekvencija	>90 /min
Frekvencija disanja	>20 /min
Leukociti	>12 x10 ⁹ /L ili <4x10 ⁹ /L Ili >10% nezrelih neutrofila u perifernoj krvi

Bodovni sustavi pomažu prepoznavanju sepse, ali nikad je ne isključuju! Čekanjem da se ispuni formalni kriterij qSOFA, SOFA ili SIRS bodovnog sustava gubi se vrijeme i povećava šansa lošeg ishoda!

2. Postupci kod sumnje na sepsu

U bolesnika sa sepsom važno je **što prije** proći sljedeće korake:

*što prije = vrijeme je život – svakim odgađanjem ranog prepoznavanja i intervencije pada šansa preživljenja septičnog bolesnika

- **posumnjati da se radi o sepsi** (već temeljem anamneze i vitalnih parametara i općeg stanja bolesnika)
- **započeti sa suportivnim mjerama** – nadoknada tekućine, oksigenoterapija, itd.
- **započeti antimikrobno liječenje** (uz obavezno prethodno uzimanje antimikrobnih uzoraka – hemokultura) – voditi se idejom o mogućem izvoru sepse
- **utvrditi izvor sepse** (razlučiti radi li se npr o pneumoniji, celulitisu, infekciji mokraćnog trakta, itd) te odlučiti je li potreban npr. kirurški zahvat

2.1. Kako posumnjati da se radi o sepsi

Sumnja na sepsu može se postaviti već temeljem anamneze i fizikalnog pregleda, uz minimalne laboratorijske nalaze, pa čak i bez ikakvih nalaza. Prethodno spomenuti bodovni sustavi mogu pomoći u postavljanju sumnje na sepsu, no njihovo tumačenje nije apsolutno.

Za svakog je bolesnika važno utvrditi **trajanje bolesti** te glavne tegobe (što će poslužiti i identifikaciji izvora sepse). Kod svakog bolesnika s povišenom tjelesnom temperaturom u anamnezi potrebno je **utvrditi najvišu izmjerenu temperaturu** tijekom bolesti, te prisutnost **tresavica**. Prisutnost „prave tresavice“ ukazuje na moguću bakterijemiju, dok se ista ne isključi. Stoga je važno pravilno ispitati ima li bolesnik tresavicu te objasniti razliku između zimice i tresavice (zimica je osjećaj hladnoće, često prisutan pri porastu tjelesne temperature, a tresavica je prisutnost pravog drhtanja i/ili cvokotanja zubiju u trajanju barem 10 minuta, a koje ne prolazi na pokrivanje dekom i drugo utopljavanje). U svakog bolesnika s „pravom tresavicom“ trebamo sumnjati na ozbiljnu bolest i moguću bakterijemiju.

Također je važno jasno **utvrditi komorbiditete** bolesnika koji mogu činiti značajne predispozicije za sepsu ili septički šok – pogotovo imunodeficiencije u užem smislu: neutropeniju, a/hipogamaglobulinemiju, aspleniju, pacijenti liječeni kemoterapijom, radioterapijom, s imunosupresivnom (imunološke bolesti i transplantirane osobe) ili biološkom terapijom u tijeku, ali i bilo koji oblik imunokompromitiranosti u najširem značenju riječi – npr šećerna bolest, alkoholizam, korištenje intravenskih droga, ciroza jetre, pretilost, nedavna ili trenutna trudnoća...

Ne smijemo zaboraviti saznati o **nedavnoj hospitalizaciji ili kirurškom zahvatu** kako bismo razmišljali o mogućim MDR (eng. multidrug resistant) uzročnicima infekcije. Uvijek treba utvrditi **prisutnosti bilo kakve vrste stranog tijela** u bolesnika, jer je to lako previdiv, a moguć izvor infekcije.

Pri fizikalnom pregledu važno je odmah uzeti u obzir vitalne parametre – tjelesnu temperaturu, tlak, puls, respiratornu frekvenciju, te stanje svijesti. U bolesnika koji su septični, ali još kompenzirani, obično se prvo zamjećuje **tahipneja**, a potom **tahikardija**. Poremećaj svijesti češće je prisutan u starijih osoba sa sepsom, a u mlađih osoba također ukazuje na teže narušeno opće stanje. Također treba uzeti u obzir relativnu tahikardiju koju očekujemo uz povišenu tjelesnu temperaturu. Bolesnike koji imaju narušene vitalne parametre treba odmah početi zbrinjavati!

U fizikalnom pregledu bolesnika sa sepsom potrebno je **pregledati cijelog bolesnika**. To znači, osim vitalnih parametara, i uobičajenog pregleda srca, pluća i abdomena – obratiti pozornost na kožu (uključujući ispod donjeg rublja i čarapa, a promatramo toplinu i boju kože i prisutnost marmorizacije, te tražimo osip ili krvarenje), sluznice (boja, vlažnost, pregled ždrijela), pregled zubala, i osnovni neurološki pregled. Ovo ne oduzima puno vremena, a može nas uputiti u dodatne informacije o težini stanja bolesnika te o predmnijevanom izvoru ili čak najvjerojatnijem uzročniku sepse.

Kvalitetna anamneza i fizikalni pregled najviše doprinose prepoznavanju bolesnika sa sepsom i utvrđivanju mogućeg izvora infekcije, i najvjerojatnijeg uzročnika.

2.2. Diferencijalna dijagnoza

Kod pacijenata koji dolaze febrilni, uz narušene vitalne parametre ili opće stanje, treba osim sepse na umu imati i druge diferencijalne dijagnoze. Također, pacijenti mogu biti septični, a pri prvoj procjeni urednih vitalnih parametara i afebrilni, no potom se po iscrpljivanju kompenzacijskih mehanizama počinju pogoršavati.

U svakog bolesnika sa sumnjom na sepsu (ako se ne radi o septičkom šoku), potrebno je razmotriti diferencijalne dijagnoze (tablica 4), koje su mnogobrojne jer je prezentacija sepse izrazito varijabilna i simptomi se prezentiraju u svim organskim sustavima. Stoga popis u Tablici 4 služi samo kao ilustracija. U tom promišljanju puno će nam značiti detaljna i promišljena anamneza (vidi gore).

Tablica 4. Neinfektivna stanja s simptomima hipotenzije i zatajenja organa

Neinfektivna stanja koja uzrokuju sistemski upalni odgovor (SIRS)
Opekline
Pankreatitis
Trauma
imunološki poremećaji
Neinfektivni uzroci šoka
kardiogeni šok
hipovolemija
opstruktivni šok
tamponada
plućna embolija
tenzijski pneumotoraks
Zatajivanja organa druge etiologije
Neurološke neinfektivne bolesti koje uzrokuju poremećaj svijesti
Lijekovi i otrovi koji utječu na cirkulaciju i stanje svijesti
Endokrini poremećaji
adrenalna insuficijencija
miksedemska koma
akutne komplikacije šećerne bolesti

Ako je pacijent nestabilan (cirkulacijski, respiratorno) – ne gubi vrijeme na diferencijalne dijagnoze i što prije započni zbrinjavanje.

Ako pacijent djeluje kao septičan – razmisli o mogućim diferencijalnim dijagnozama – neinfektivnim, a istovremeno i o mogućem izvoru infekcije. Ako se ne može odmah sa sigurnošću isključiti infektivni uzrok, treba pacijenta liječiti kao septičnog dok se ne infekcija

3. Algoritam obrade

U bolesnika sa sepsom potrebno je osim detaljne anamneze i fizikalnog pregleda ordinirati **povelik broj pretraga** koje koriste kako bi se utvrdila potencijalna diferencijalna dijagnoza, izvorno mjesto sepse, a i odredila razina disfunkcije organskih sustava koji su zahvaćeni sepsom.

3.1. Laboratorijske pretrage:

Svakom bolesniku u kojeg se sumnja na sepsu potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku (koja uključuje i diferencijalnu krvnu sliku), te biokemijske nalaze pomoću kojih procjenjujemo funkciju bubrega i jetre (po potrebi i druge), kao i pregledne koagulacijske testove. Od upalnih markera najvažniji su C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT), a jednostavan marker težine bolesti je laktat. Treba biti svjestan da su ovo sve samo brojevi, i njihove vrijednosti ne upućuju na dijagnozu ili isključenje dijagnoze sepse, a također ne služe odluci treba li primijeniti antimikrobnu terapiju ili ne. CRP, PCT i laktat najvažniji su zapravo u serijskom mjerenju i praćenju dinamike bolesti i odgovora na terapiju.

Zašto leukociti, CRP i PCT nisu apsolutni? Zato što im je potrebno različito vrijeme da porastu. Leukociti rastu već u prvim satima bolesti, zatim ubrzo i PCT, dok CRP može biti normalan ili nizak prvih dan-dva bolesti. Osim toga, CRP i PCT mogu biti visoki u raznim neinfektivnim upalnim stanjima (npr. pankreatitis, rak, trauma), a lažno niski u starijih osoba ili osoba na nekim biološkim lijekovima.

Od **pretraga** najvažnije je u hitnoj ambulanti ordinirati:

- KKS
- Upalni markeri – CRP i PCT : laktat
- analiza plinova u krvi
- GUK, Na, K
- Ureja, kreatinin
- Bilirubin, AST, ALT, GGT, AP

- koagulacija
- Urin (biokemijski)

Ovisno o stanju i potrebi treba razmotriti i:

- CK, troponin, proBNP
- amilaza, lipaza
- drugi elektroliti (Ca, Mg, Cl)
- Radiološke i aparaturne pretrage
- EKG
- RTG srca i pluća

Po potrebi razmotriti druge radiološke pretrage (RTG ili UZV ili CT abdomena, UZV srca, UZV i CT ekstremiteta, itd) – niti jedna od ovih pretraga nije rutinski potrebna za svakog bolesnika.

Laboratorijske i aparaturne pretrage same po sebi ne donose dijagnozu niti definiraju izvor

3.2. Mikrobiološke pretrage

Mikrobiološke uzorke važno je uzeti prije primjene antimikrobne terapije! Ovo znači da se prije primjene antibiotika obavezno treba uzeti barem jedan, a idealno 2 SETA hemokultura.

Zašto 2 i kako 2? Više setova hemokultura povećava vjerojatnost izolacije uzročnog mikroorganizma, pogotovo u slučaju kada se radi o tranzitornoj bakterijemiji, a pomaže i u utvrđivanju kontaminacije u slučaju pronalaska manje virulentnih mikroba poput KNS-a (koagulaza negativni stafilocok je komenzal na ljudskoj koži koji može porasti u hemokulturi kao pokazatelj kontaminacije prilikom uzimanja uzorka, no rijetko može biti i uzročnik infekcija). Naime, jedan set hemokultura identificirati će do 80% svih bakterijemija, dok će dva seta tu vjerojatnost podići na 89%, a tri seta na 98%. Dva seta hemokultura mogu se uzeti odmah (istovremeno), no s različitog anatomskeg mjesta, dok se u slučaju uzimanja tri seta hemokultura za treći set radi razmak od 30 minuta. Suprotno nekim vjerovanjima, nije potrebno čekati febrilitet da bi se uzeo set hemokultura!

Svakom bolesniku sa sumnjom na sepsu potrebno je uzeti DVA seta hemokultura prije započinjanja antimikrobne terapije (ovo ne produžuje vrijeme do početka terapije)!

Urin i urinokultura također se uzimaju odmah po dolasku pacijenta, no u slučaju anurije čekanje urina ne smije odgoditi antimikrobnu terapiju (dolazi u obzir kateterizacija radi uzimanja uzorka, a onda i praćenja diureze). Svi ostali mikrobiološki uzorci, a za koje je potrebno više vremena da se uzmu (npr likvor, aspirat ili bioptat rane, itd) NE SMIJU odgađati primjenu antimikrobne terapije.

Ovdje je još potrebno još jednom naglasiti da se urin (biokemijski) i urinokultura obično uzimaju kao dio rutinske obrade, no nalaz urina ne smije nas zavarati i lažno navesti da se radi o infekciji mokraćnog trakta, pogotovo ako je uzorak dao bolesnik sam (upitno provođenje potrebnih higijenskih mjera) ili je dobiven u bolesnika s trajnim kateterom. U slučaju od ranije prisutnog urinarnog katetera, potrebno ga je najprije zamijeniti, a uzorak urina uzeti ODMAH po postavljanu novog katetera. Nalaz urina UVIJEK je potrebno interpretirati u kontekstu pristunih tegoba i znakova bolesti!

Po potrebi se uzimaju ostali uzorci (ovisno o kliničkom nalazu – kulture stolice, sputuma, aspirata traheje, likvora, pleuralnog izljeva, ascitesa, rana ili drugih promjena na koži). Nadzorni brisevi (nosa, pazuha, prepone i/ili rektuma) mogu koristiti brzoj detekciji kolonizacije MDR uzročnicima – ove uzorke ima smisla uzimati kod štíćenika ustanova za kroničnu skrb i recentno hospitaliziranih jer služe brzoj odluci o eskalaciji ili deeskalaciji antimikrobne terapije.

Nije cilj uzeti sve moguće mikrobiološke uzorke, već one relevantne – pa tako kroničnu ranu bez znakova inflamacije nije potrebno brisati (a općenito bris rane nikako nije adekvatan mikrobiološki uzorak jer flora vanjskog dijela rane ne odgovara mogućim uzročnicima iz dubljih slojeva rane u slučaju infekcije). Naglašavamo posebno bolesnike s poremećajem svijesti, kojima se hitno trebaju uzeti dva seta hemokultura i dati antibiotik, prije eventualnog CT-a mozga i lumbalne punkcije (koji nikako ne smiju odgoditi antimikrobnu terapiju). Također u slučaju lumbalne punkcije više je manje (više epruveta likvora znači manje potrebe za kasnijom repunkcijom).

Mikrobiološke, laboratorijske i radiološke pretrage NE SMIJU odgoditi primjenu antimikrobne terapije u bolesnika sa sepsom!

4. Što dalje s pacijentom?

Bolesnici u kojih sumnjamo na sepsu, **čak i ako su naizgled stabilni, ne smiju biti otpušteni kući** – pogotovo ako imaju neki od komorbiditeta koji ih predisponira težu kliničku sliku. Potrebna je barem kratka opservacija i naknadno eventualno liječenje putem dnevne bolnice, ali najčešće će ipak biti potrebna hospitalizacija.

4.1. Početno liječenje

Septičnim bolesnicima potrebna je agresivna nadoknada tekućine, a s ciljem održavanja perfuzije organa i sprečavanja multiorganske disfunkcije koja je rezultat sepse. Treba naravno biti oprezan kod bolesnika sa srčanim zatajenjem, međutim istovremena primjena diuretika (mislimo na akutnu primjenu venske terapije, ne na redovnu kroničnu terapiju) i parenteralne rehidracije nema smisla!

Sve bolesnike sa sepsom treba liječiti nadoknadom volumena. U hipotenzivnih je potrebno započeti parenteralnu primjenu kristaloidne otopine u dozi 30 mL/kg i.v., a ovaj minimum treba primijeniti unutar 3 sata početnog zbrinjavanja bolesnika.

Ako hipotenzivni bolesnik ne odgovara porastom tlaka na nadoknadu volumena – kontaktirati intenzivnu jedinicu

Ovdje dolazimo do definicije septičkog šoka. **Bolesnici koji su hipotenzivni i ne odgovaraju porastom krvnog tlaka na nadoknadu volumena nalaze se u septičkom šoku** te će im najvjerojatnije biti potrebni vazopresori za održavanje tlaka. Za pacijente u septičkom šoku potrebno je što prije **kontaktirati liječnika iz jedinice intenzivnog liječenja**. S obzirom da se vazopresori obično primjenjuju u JIL-u uz intenzivni monitoring, u ovom priručniku nećemo ići u detalje odabira i doziranja vazopresora.

Suportivne mjere koriste se osim hipotenzije i hipoperfuzije i za ostale organske disfunkcije.

Tako u hipoksemičnim bolesnika treba **održavati adekvatnu oksigenaciju** suplementacijom kisika, a u slučaju potrebe više od 15 L/min kisika oksigenacija visokim protocima na nosni kateter (HFNO) ima prednost nad NIV-om.

U bolesnika sa sepsom može doći do pogoršanja već postojeće, ili razotkrivanja do sad nepoznate **aritmije**, pa je stoga potreban monitoring srčane aktivnosti, kao i kontrola drugih čimbenika koji mogu potaknuti ili pogoršati aritmije (tjelesna temperatura, koncentracije elektrolita itd, izbjegavanje terapije koja može potaknuti aritmije – npr fluorokinoloni).

U slučaju značajne anemije i trombocitopenije može se razmotriti **transfuzija**, premda treba biti svjestan da je u septičnih bolesnika preporuka koristiti restriktivne strategije transfuzije.

U septičnih bolesnika preporučuje se farmakološka **profilaksa venske tromboembolije** (osim ako postoje druge kontraindikacije, nevezane uz sepsu). Uglavnom se primjenjuje niskomolekularni heparin supkutano u uobičajenoj dozi (npr. 0.4 ml enoksaparia)

Potrebno je nadzirati i **kontrolirati glikemiju**, a pogotovo u dijabetičara! U sepsi se prekida peroralna terapija šećerne bolesti, a nastavlja se inzulinska terapija (supkutana ili intravenska), ciljna glikemija je oko 10 mmol/l

U slučaju **disbalansa elektrolita** treba ih regulirati prema općim načelima. Primjena bikarbonata indicirana je u bolesnika sa septičkim šokom i teškom metaboličkom acidozom ($\text{pH} \leq 7.15$), a za ostale se ne preporučuje.

Razmotriti postavljanje trajnog urinarnog katetera i **monitoriranja diureze**, a po potrebi (obično ipak u JIL-u) provodi se i nadomještanje bubrežne funkcije.

Kod svih septičnih bolesnika, a pogotovo onih s narušenim vitalnim parametrima i primjenom suportivnih mjera liječenja poput parenteralnih tekućina, kisika itd, **potrebno je serijsko praćenje vitalnih parametara!**

Suportivne mjere uključuju pomoć u održavanju organskih funkcija, a osim njihove primjene potrebno je i ponavljano bilježiti vitalne parametre!

4.2. Kada zvati intenzivnu

U svih bolesnika sa sepsom potrebno je procijeniti potrebu prijema u intenzivnu jedinicu. Septički šok, neuspjeh oksigenoterapije (potreba za mehaničkom ventilacijom), potreba za liječenjem dijalizom, teški poremećaji ritma i drugi razlozi za nadomještanje funkcije organa ili intenzivni monitoring.

Iako se kriteriji za prijem u intenzivnu jedinicu razlikuju od ustanove do ustanove i mogućnosti monitoriranja i liječenja u hitnom prijemu i opservaciji, no za svakog teško bolesnog pacijenta potrebno je obavijestiti liječnika u JIL-u, koji onda može donijeti odluku o potrebi prijema, ali i odrediti plan kada će potencijalno biti potreban premještaj u dolazećim satima.

4.3. Antimikrobna terapija

U bolesnika sa sepsom započnemo rano liječenje empirijskim antibiotikom širokog spektra. Važno je terapiju primjeniti rano (uz prethodno uzimanje hemokultura).

U bolesnika sa sepsom, koji su akutno i teško narušenog općeg stanja, nije pogreška dati antibiotike šireg spektra (koji pokrivaju veći broj mogućih uzročnika), jer u trenutku inicijalne primjene dajemo terapiju empirijski, bez dokazane etiologije. Ipak je jako važno već iz anamneze, fizikalnog pregleda, te nekih osnovnih laboratorijskih i radioloških nalaza utvrditi mogući izvor sepse jer tako možemo barem malo usmjeriti terapiju na manji broj mogućih uzročnika (npr radi li se o infekciji mokraćnog sustava, pneumoniji, celulitisu, endokarditisu itd). Osim toga potrebno je i aktivno tragati za mogućim neinfektivnim diferencijalnim dijagnozama, što ponekad može dovesti do ukidanja nepotrebne antimikrobne terapije. Kasnije, kada i ako se dokaže uzročnik sepse, antimikrobnu terapiju je potrebno bez odgađanja promijeniti u ciljanu terapiju za specifičnog izoliranog uzročnika (ponavljamo važnost pravovremenog i ispravnog uzimanja hemokultura).

Idealno je prvi antibiotik primjeniti unutar 1 h od dolaska bolesnika.

Izbor antibiotika ovisi o bolesniku, okoline iz koje dolazi, njegovim komorbiditetima, te informacijama iz anamneze i fizikalnog pregleda. U imunokompetentnih bolesnika nije potrebno davati empirijsku terapiju koja pokriva MDR (*multidrug resistant*) uzročnike OSIM ako imamo jasne nalaze recentne kolonizacije ili infekcije MDR uzročnicima u tog bolesnika, ili podatak o boravku u mirovnom domu, prisutnosti stranog tijela na mjestu infekcije (najčešće urinarni kateter), recentnoj antimikrobnoj terapiji, kirurškom zahvatu ili hospitalizaciji. Svi ovi navodi „recentno“ odnose se na period od 3 mjeseca. Ukoliko sumnjamo da bi se moglo raditi o MDR infekciji, uputno je pri hospitalizaciji uzeti nadzorne briseve radi brzog utvrđivanja eventualne kolonizacije MDR uzročnicima. U slučaju rekurentne infekcije treba se uvijek voditi

posljednjim mikrobiološkim nalazom (u primjeru urinarne infekcije, važan je izolat i antibiogram posljednje urinokulture).

Posebna skupina bolesnika su pak imunodeficientni kod kojih se preporučuje najšira terapija koja „pokriva“ najširi broj uzročnika, uključujući i MDR bakterije te gljive. O ovoj terapiji neće biti govora u ovom priručniku jer je za takve pacijente ipak potrebno konzultirati vodećeg liječnika (specijalista koji vodi osobu zbog njihove osnovne bolesti - komorbiditeta), infektologa ili kliničkog farmakologa.

U sljedećoj tablici navedeni su najčešći izvori infekcija te pojednostavljeni prijedlog empirijske terapije (kao predložak, a ne definitivno rješenje za sve pacijente). Ova tablica nije apsolutna, te je u stvarnosti svaku antimikrobnu terapiju potrebno krojiti individualno, ovisno o značajkama bolesnika te najvjerojatnijoj infekciji i njenom uzročniku. Ne postoji slučajno više knjiga o antimikrobnoj terapiji te cijela specijalizacija koja se bavi liječenjem infektivnih bolesti. Naša tablica je sastavljena u nedostatku ažuriranih lokalnih smjernica, ali temeljem podataka o najčešćim mogućim uzročnicima iz navedenih sijela infekcija, te poznatim podacima o osjetljivosti tih uzročnika na antibiotike u Hrvatskoj). Također želimo napomenuti da ovo nije terapija izbora za „obične“ infekcije iz navedenih izvora, a u slučaju da se ne radi o sepsi. I posljednji dodatak - u tablici nisu navedene alternative u slučaju alergije iz razloga što je alergija na antibiotike najčešće neispravno prepisivan ili interpretiran podatak, pa ovim putem urgiramo na provjeru radi li se o istinskoj alergiji prije razmišljanja o drugoj liniji terapije koja ima razne nedostatke.

Antibiotik treba primjeniti:

- Rano (bez odgode)
- Barem djelomično ciljano (prema predmnijevanom izvoru infekcije)
- Promišljeno (imati u vidu moguće uzročnike s obzirom na izvor i potencijal za MDR)

Izvor sepse	Empirijska terapija infekcija stečenih u zajednici	Empirijska terapija u bolesnika s rizičnim čimbenicima za MDR infekcije*
Infekcija urinarnog trakta	Ceftriakson 1x2 g iv	Piperacilin-tazobaktam 4x4.5 g iv Ili meropenem 3x1 g iv
Respiratorna infekcija	Ceftriakson 1x2 g iv +azitromicin 1x500 mg iv (za pneumonije koje kompliciraju gripu + kloksacilin 4x2g)	Cefepim 3x2 g iv + vankomicin 2x1 g iv

Infekcija kože	Cefazolin 3x2 g iv	Meropenem 3x1 g iv + vankomicin 2x1 g iv
sumnja na infekciju kože i mekih tkiva	Cefazolin 3x2 g iv + klindamicin 3x900 mg iv	
nekrotizirajući fasciitis	Meropenem 3x1 g iv + vankomicin 2x1 g iv + klindamicin 3x900 mg iv	
Gastroenterokolitis (salmoneloza)	Ceftriakson 1x2 g iv	
postantimikrobni enterokolitis (CD)	Vankomicin 4x125 mg per os *fulminantni oblik: vankomicin 4x125 mg per os + metronidazol 3x500 mg iv	
Intraabdominalna infekcija / infekcija bilijarnog trakta	Ceftriakson 1x2 g iv + metronidazol 3x500 mg iv	Ertapenem 1x1 g iv Ili meropenem 3x1g iv
Infekcija središnjeg živčanog sustava	Ceftriakson 2x2 g iv (± ampicilin 6 x 2 g iv ± aciklovir 3x1 g)	Konzultirati infektologa
Endokarditis nativnog zaliska	Ceftriakson 1x2 g iv + kloksacilin 6x2 g iv	Konzultirati infektologa
Nepoznati izvor**	Ceftriakson 1x2 g iv + kloksacilin 6x2 g iv	Konzultirati infektologa

Tablica 5. Različiti izvori sepe

*Rizični čimbenici za MDR uzročnike uključuju boravak u mirovnom domu, prisutnost stranog tijela na mjestu infekcije (najčešće urinarni kateter), recentnu antimikrobnu terapiju, kirurški zahvat ili hospitalizaciju (unatrag 3 mjeseca) te rekurentne infekcije. U slučaju rekurentne infekcije vodimo se posljednjim nalazom kulture i antibiograma. Empirijsku terapiju koja pokriva MDR mikroorganizme potrebno je što prije deeskalirati po rezultatima kultura i antibiograma, a u eskalaciji i deeskalaciji mogu nas dobro voditi i nadzorni brisevi!

**Empirijska terapija za nepoznati izvor infekcije primjenjuje se samo onda kada adekvatno anamnezom, fizikalnim pregledom i osnovnim (brzim) laboratorijskim i radiološkim pretragama nije utvrđen predmnijevani izvor infekcije, odnosno isključeni su gore navedeni izvor

Ponavljamo da je ova tablica samo orijentacijska, a u slučaju nejasnoća ipak bi bilo najbolje kontaktirati infektologa ili kliničkog farmakologa radi odluke o odabiru terapije. Doze antibiotika potrebno je modificirati ovisno o prisutnoj bubrežnoj ili jetrenoj disfunkciji, te naravno razmotriti alternative u slučaju anamneze anafilaksije na neki od navedenih

antibiotika. U slučaju zatajivanja bubrežne funkcije prva doza antibiotika treba biti puna doza kako bi se odmah postigle učinkovite koncentracije u plazmi.

4.4. Pronalazak izvora sepe

Pronalazak ishodišta sepe važan je kako bismo odredili najvjerojatnijeg uzročnika te prema tome optimirali terapiju. Važno je ukloniti ili barem zamjeniti sve umjetne materijale koji su mogući izvor sepe – pogotovo onih jednostavnih kao urinarni kateter, ali vrijedi i za intravaskularne katetere. Važno je razmotriti i obavijestiti liječnike određenih specijalizacija ukoliko se radi o mogućem izvoru sepe u ugrađenim protezama zglobova, umjetnim srčanim zaliscima itd, a kako bi se mogale planirati eventualno potrebne daljnje pretrage i skori ili hitni operativni zahvat.

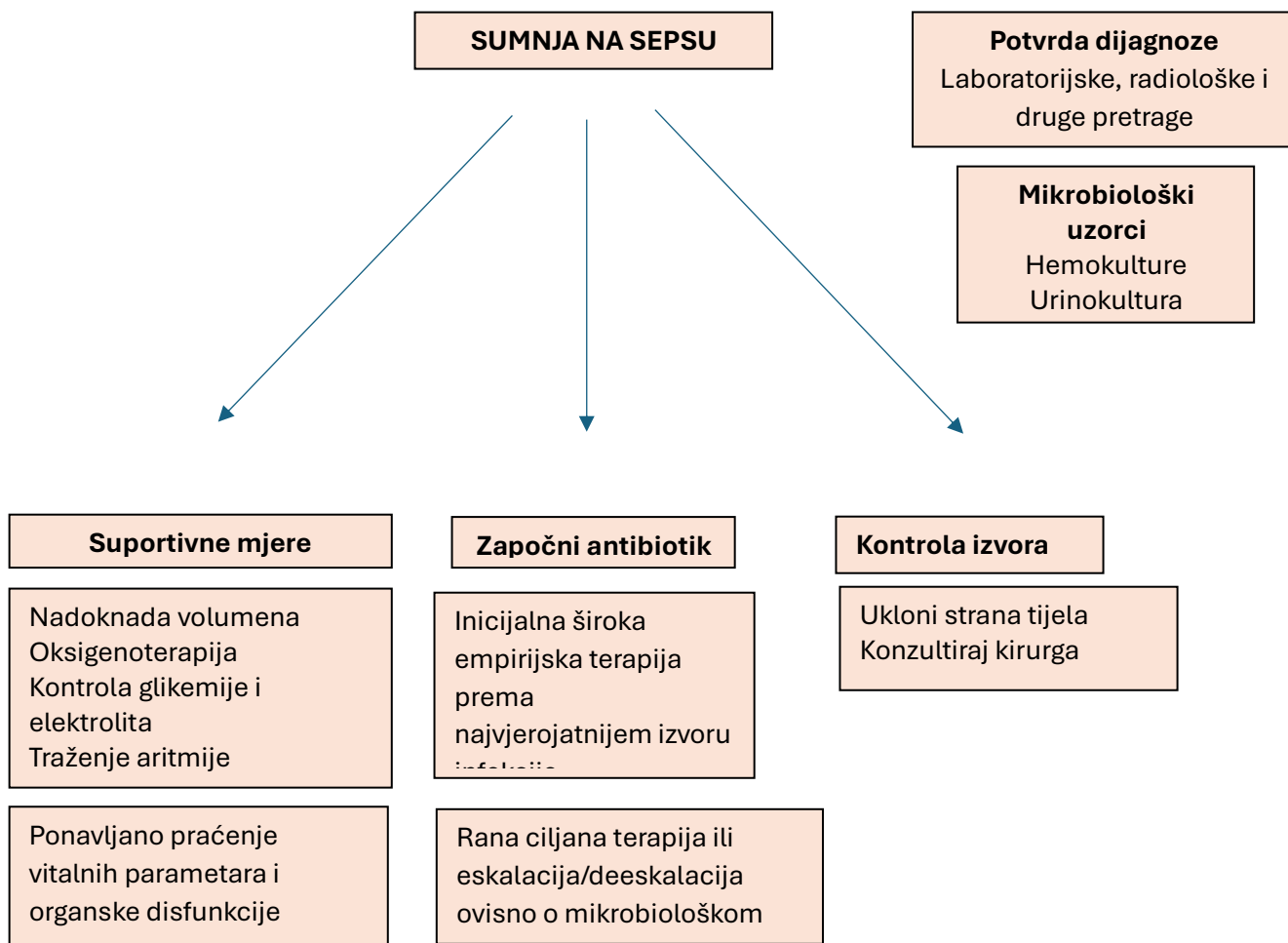
Kirurg također treba rano uključiti u zbrinjavanje uvijek kada postoji kolekcija, kako bi se razmotrila strategija liječenja. Načelno, kolekcije treba što prije (odmah po stabilizaciji pacijenta) drenirati perkutano ili kirurškim putem.

Jedan od primjera životno važne hitne konzultacije kirurga je nekrotizirajući fasciitis, gdje je kirurški debridement od najveće važnosti za preživljenje bolesnika.

Lista provjere za pacijente sa sepsom:

- ☐ Očito ili vjerojatno infektivno zbivanje
- ☐ Jedan od skorova za sepsu (qSOFA, SOFA) ima vrijednost 2 ili više ili
Pacijent ima infekciju i ima znakove zatajivanja jednog ili više organskih sustava
- ☐ Izvaditi osnovne laboratorijske nalaze, laktat i acidobazni status
- ☐ Učiniti RTG pluća
- ☐ Uzeti 2 seta hemokultura, ako je moguće urinokulturu te druge uzorke prema potrebi
- ☐ Započeti parenteralnu nadoknadu volumena
- ☐ Primjeniti empirijski antibiotik
- ☐ Redovito pratiti dinamiku vitalnih parametara
- ☐ Razmišljati o diferencijalnim dijagnozama
- ☐ Tražiti moguće mjesto izvora infekcije
- ☐ Kontaktirati po potrebi JIL
- ☐ Kontaktirati po potrebi specijaliste ovisno o komorbiditetima pacijenta ili recentnim/relevantnim operativnim zahvatima

Algoritam 1. Sumnja na sepsu



Literatura:

1. Surviving Sepsis Campaign 2021: Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 | SCCM
2. Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R i sur. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. 2017. Liječnički vjesnik. 139 (7-8), 0-0. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/189744>
3. Tambić Andrašević A, Žmak Lj, Obrovac M i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Hrvatskoj u 2023.g. Zagreb: Hrvatska Akademija medicinskih znanosti. Preuzeto s: Knjiga-2023_web.pdf
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
5. Stewart AG, Paterson DL, Young B, Lye DC, Davis JS, Schneider K et al. MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN) , Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC β -Lactamase–Producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial (MERINO-2), Open Forum Infectious Diseases, Volume 8, Issue 8, August 2021, ofab387, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab387>
6. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, Bos LD, Chalmers JD, Derde L, de Waele J, Garnacho-Montero J, Kollef M, Luna CM, Menendez R, Niederman MS, Ponomarev D, Restrepo MI, Rigau D, Schultz MJ, Weiss E, Welte T, Wunderink R. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2023 Jun;49(6):615-632. doi: 10.1007/s00134-023-07033-8. Epub 2023 Apr 4. Erratum in: Intensive Care Med. 2023 Aug;49(8):1040-1041.

INFEKCIJA PLUĆA I PLEURE

Anamarija Štajduhar, Branimir Gjurašin

1. Pneumonija iz opće populacije

Pneumonija iz opće populacije (CAP, engl. community-acquired pneumonia), tj. ona koja je stečena izvan zdravstvenog sustava, u pacijenata koji nisu bili hospitalizirani tijekom 48 sati prije dijagnoze, jedna je od najčešćih infektivnih bolesti, a njen teški oblik je infektivna bolest s najvećom smrtnošću te među vodećim uzrokom sepse sa smrtnim ishodom i akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Također je vodeći uzrok prijama u JIL gdje se liječi gotovo četvrtina hospitaliziranih. Nešto više od 10% hospitaliziranih bolesnika s CAP-om umire unutar 30 dana, a unutar godine dana oko 30% svih hospitaliziranih te do 50% hospitaliziranih u JIL-u. Također, bolesnici koji prebole CAP imaju značajno povišeni kratkoročni i dugoročni (do 10 godina) rizik za kardiovaskularnim incidentima. U ovom poglavlju CAP se odnosi na odrasle pacijente koji nisu teško imunokompromitirani, a navedene doze lijekova podrazumijevaju urednu bubrežnu funkciju.

Dijagnoza CAP-a postavlja se na temelju prisutnih simptoma i znakova (npr. vrućica, kašalj, bol u prsištu, hropci, bronhalni šum i sl.) i obavezno radiološki vidljivog plućnog infiltrata (osjetljivost svih kombinacija simptoma/znakova bez radiološke potvrde je vrlo niska). Kod pacijenata visoke životne dobi, imunokompromitiranih ili dehidriranih pacijenata inicijalno je moguć lažno negativan nalaz RTG pluća; u tom slučaju se preporučuje ponoviti RTG za 24-48 sati (nakon rehidracije) ili učiniti CT toraksa. U posljednje vrijeme treba naglasiti i sve značajniju ulogu ultrazvučne detekcije pneumonije, posebice kada RTG nije dostupan ili poželjan (npr. u trudnica).

Iako se za procjenu potrebe za hospitalizacijom često preporučuje bodovanje prema CURB-65 (tj. CRB-65 ako nema podatka o koncentraciji ureje) i PSI ljestvicama (**tablica 1, slika 2**), treba imati na umu da one ponekad podcjenjuju težinu bolesti; tako npr. pacijent koji je mlađi od 65 godina i nema komorbiditete može imati čak teški CAP s hipoksijom, tahikardijom, tahipnejom (npr. RF 26/min), unatoč tome što bi prema CURB-65 (1 bod) ili PSI (klasa 2) ljestvicama bilo preporučeno razmotriti ambulantno liječenje.

Tablica 1. CURB-65 i CRB-65 ljestvice

CURB-65: 1 kriterij=1 bod		CRB-65: 1 kriterij=1 bod	
Confusion	0-1 → ambulantno liječenje 2 → hospitalizacija 3-5 → JIL	Confusion	0 → ambulantno liječenje ≥1 → hospitalizacija
Urea >7 mmol/L		Respiratory rate ≥30	
Respiratory rate ≥30		Blood pressure - systolic <90 mmHg or diastolic ≥60 mmHg	
Blood pressure - systolic <90 mmHg or diastolic ≥60 mmHg		Age ≥65	
Age ≥65			

Pneumonia Severity Index (PSI) Score

kategorije za bodovanje:

- dob / spol / smještaj u domu

kronične bolesti

- zloćudna aktivna bolest / kronična bolest jetre / zatajenje srca / cerebrovaskularna bolest / bubrežna kronična bolest /

klinički znakovi

- poremećaj svijesti / RF ≥ 30 /min / hipotenzija (sistolički tlak < 90 mmHg / temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ili $< 35^{\circ}\text{C}$ / tahikardija ≥ 125 /min

laboratorijski pokazatelji

- arterijski pH < 7.35 / ureja > 11 mmol/L / natrij < 130 mmol/L / glukoza ≥ 14.0 mmol/L / hematokrit $< 30\%$ / PaO₂ < 60 mmHg ili SO₂ $< 90\%$ / pleuralni izljev



- 1-2 → ambulantno liječenje
- 3-4 → hospitalizacija
- 5 → JIL

Slika 1. Kriteriji PSI ljestvice

Kako bi se procijenila eventualna potreba liječenjem u JIL-u potrebno je ustanoviti ima li bolesnik indikaciju za naprednu respiratornu potporu (HFNO, NIV, IMV) ili korištenje vazopresora. Za klasifikaciju teškog CAP-a najčešće se koriste kliničko-laboratorijski kriteriji prema Američkom društvu za infektivne bolesti i Američkom torakalnom društvu (**tablica 2**). Dijagnoza teškog CAP-a podrazumijeva proširenu mikrobiološku obradu, razmatranje rane napredne respiratorne potpore (HFNO, NIV) i proniranja spontano dišućih pacijenata („awake proning“) kod akutne respiratorne insuficijencije te razmatranje korištenja kortikosteroidnog liječenja.

Tablica 2. Kriteriji za teški CAP Američkog infektološkog društva i Američkog torakalnog društva

Modificirani IDSA/ATS kriteriji za teški CAP: potreban ≥ 1 veliki ILI ≥ 3 mala

Veliki kriteriji

septički šok (potreba za vazopresorom unatoč adekvatnoj volumnoj resuscitaciji)

respiratorna insuficijencija uz potrebu za neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom

pH < 7.30

Mali kriteriji*

respiratorna frekvencija $\geq 30/\text{min}$

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250 \text{ mmHg}$ ili $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$

multilobarni infiltrati

novonastala konfuzija, dezorijentiranost

povišena ureja

leukopenija $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$

trombociti $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ ili $> 400 \times 10^9/\text{L}$

hipotermija (središnja tjelesna temperatura $\leq 36^\circ\text{C}$)

hipotenzija uz potrebu za agresivnom volumnom nadoknadom (npr. $\geq 20 \text{ mL/kg}$ kroz 2 sata ili $\geq 30 \text{ mL/kg}$ kroz 3 sata)

** razmotriti i: visokoprotlačni kisik na nazalnu kanilu (HFNO), hipoglikemija u nedijabetičara, akutni alkoholizam/ustezanje, hiponatremija, neobjašnjena metabolička acidoza ili povišena koncentracija laktata u serumu, ciroza, asplenija*

Dok su klinička i radiološka slika (uz testiranje na influencu i SARS-CoV-2 ovisno o epidemiološkom kontekstu) dostatne za dijagnozu i ambulantno empirijsko liječenje CAP-a, kod umjereno teškog CAP-a, a posebice kod teškog CAP-a potrebna je šira dijagnostička obrada koja uključuje mikrobiološku dijagnostiku uzoraka gornjeg i donjeg dišnog puta, krvi (hemokulture) i urina (detekcija antigena *Legionella pneumophila* i pneumokoka), dvojno antimikrobno liječenje (beta-laktam i makrolid), a u posljednje vrijeme neka istraživanja izvještavaju i da kortikosteroidno liječenje može poboljšati ishode teškog CAP-a. Iako u odraslih imunokompetentnih bolesnika hospitaliziranih zbog CAP-a više od 60% slučajeva može ostati etiološki nerazjašnjeno, najčešćim uzročnicima u odrasloj populaciji smatraju se *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), *Mycoplasma pneumoniae* i respiratorni virusi - posebice influenza, a zadnjih godina i SARS-CoV-2. Od značajnih uzročnika treba spomenuti i *Legionella pneumophila* te među nešto rjeđima *Staphylococcus aureus* (posebice kod superinfekcije gripe), *Streptococcus pyogenes* (BHS-A - beta-hemolitički streptokok grupe A), *Haemophilus influenzae* i *Chlamydia pneumoniae*.

Iako su donedavno drugi respiratorni virusi osim virusa influence i SARS-CoV-2 najčešće bili smatranima relativno čestim uzročnicima CAP-a uglavnom kod djece i odraslih imunokompromitiranih bolesnika, posljednjih godina, sve širom upotrebom molekularne dijagnostike (uključivši i tzv. sindromska testiranja multiplex PCR-om) postaje sve jasnije da su oni među najčešćim uzročnicima CAP-a i u odrasloj dobi. Od ovih uzročnika, najznačajnije mjesto zauzimaju respiratorni sincicijski virus (RSV), adenovirusi (AdV), humani metapneumovirus, virusi parainfluence i humani rinovirus.

Osim zbog antivirusnog liječenja za gripu i SARS-CoV-2 (za što je dovoljna i sama sumnja, prije mikrobiološke potvrde), postavljanje dijagnoze CAP-a uzrokovanih virusima u hospitaliziranih

je bitno jer može doprinijeti deeskalaciji antimikrobnog liječenja (npr. u bolesnika koji ima nizak prokalcitonin, AdV u respiratornim uzorcima uz viremiju te uz negativne hemokulture i antigene pneumokoka i legionele u urinu), omogućiti kohortiranje i izolaciju pacijenata te sprječavanje potencijalno štetne primjene kortikosteroidnog liječenja, ali i detektiranju epidemija i kvalitetnijoj procjeni potrebe za cijepljenjem (npr. RSV).

Na temelju kliničke, a ponekad i radiološke slike te predmnijevane etiologije tj. vrste antimikrobnog liječenja u kliničkoj praksi često se pokušava razlikovati tipičnu (alveolarnu, bakterijsku) i atipičnu (intersticijsku) pneumoniju (**tablica 3**). Iako bi time mogli racionalnije primjenjivati antimikrobne lijekove (amoksicilin za tipični, a azitromicin za atipični CAP), ova podjela često nije primjenjiva u praksi – laboratorijske, radiološke i kliničke odlike su često preklapajuće (npr. AdV i legionela CAP se često se manifestiraju kao unilateralni homogeni konsolidat i mogu izrazito povisiti CRP), a treba biti svjestan da svaki teški CAP treba inicijalno liječiti dvojom terapijom (beta-laktam + makrolid). Mikrobiološka obrada i liječenje CAP-a prikazani su u **tablici 4** i **tablici 5**.

Tablica 3. Razlike tipične i atipične pneumonije

	Tipična (alveolarna) pneumonija	Atipična (intersticijska) pneumonija
	ekstremi dobi, često s komorbiditetima, bez epidemijske pojave, često potrebno bolničko liječenje → beta-laktamski antibiotik	češće mlađi pacijenti, bez komorbiditeta; epidemijska pojava, najčešće ambulantno liječenje → azitromicin / doksiciklin / levofloksacin / moksifloksacin / antivirusni lijekovi
vrućica	visoka, često s tresavicom	visoka, često bez tresavice
kašalj	produktivan , gnojan iskašljaj, često probadanje u prsištu	suh ili odsutan ili dolazi kasnije; bez iskašljaja, probadanje u prsištu rijetko
kataralni simptomi	često	rjeđe
herpes labialis	relativno često	nema
opći simptomi	relativno često	dominiraju (glavobolja, proljev...)
komplikacije	ponekad	rijetko
auskultacijski nalaz / RTG	bronhalno disanje, krepitacije, hropci / homogena, oštro ograničena sjena	u početku normalan, kasnije sitne krepitacije / nježna, mrljasta, neoštro ograničena sjena
laboratorij	leukocitoza s neutrofilijom , često skretanje u lijevo, izrazito ↑ CRP , aminotransferaze uredne	normalan broj leukocita, rijetko skretanje u lijevo, blaže/umjereno ↑ CRP , aminotransferaze često ↑
patogen / antibiotik	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , BHS-A	virusi, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Chlamydia psittaci</i>, <i>Coxiella burnetti</i>

Tablica 4. Mikrobiološka obrada srednje teške i teške pneumonije iz opće populacije

Mikrobiološka dijagnostika CAP-a	Srednje teška pneumonija (hospitalizacija)	Teška pneumonija
Hemokulture	DA	DA
Kultura iskašljaja	NE rutinski osim kod produktivnog kašlja, DA kod sumnje na MRSA ili <i>P. aeruginosa</i> *	DA
Legionella Ag u urinu	NE rutinski, DA u slučaju epidemije, kliničke sumnje ili neuspjeha betalaktama	DA
Pneumokokni Ag u urnu	NE rutinski	DA
Bris nosa na <i>S. aureus</i> **	NE rutinski, osim kod nedavne hospitalizacije ili liječenja anti-MRSA antibioticima ili gripe komplicirane bakterijskom pneumonijom	DA
Dijagnostika <i>M. pneumoniae</i>	NE, osim u slučaju kliničke / epidemiološke sumnje	DA
Molekularna dijagnostika virusnih patogena	DA na SARS-CoV-2 i gripu ovisno o epidemiologiji, DA kod imunokompromitiranih	DA , prošireni virusni molekularni panel svima

* planirano započinjanje liječenja MRSA ili *P. aeruginosa* ili prisutnost ovih bakterija u respiratornom uzorku unazad godine dana, hospitalizirani i liječeni parenteralnim antibioticima unazad 3 mj., kronične plućne bolesti, imunokompromitirani, nekrotizirajuća pneumonija/kavitacije

** iako bris nosa na *S. aureus* kod CAP-a ima **visoku negativnu predikativnu vrijednost** (97%), ima nisku pozitivnu predikativnu vrijednost (45%) → kolonizira oko 20% ljudi; prema posljednjim podacima (2004. god.) MRSA iz opće populacije u RH → 0.03%

Tablica 5. Liječenje pneumonije iz opće populacije

LJEČENJE BLAGE PNEMONIJE IZ OPĆE POPULACIJE (CURB-65 0-1, PSI I-II; ambulantno liječenje)	LJEČENJE UMJERENO TEŠKE PNEMONIJE IZ OPĆE POPULACIJE (CURB-65 2, PSI III-IV; hospitalizacija)	LJEČENJE TEŠKE PNEMONIJE IZ OPĆE POPULACIJE (CURB-65 3-5, PSI V, min. 1 veliki ili min. 3 mala kriterija IDSA/ATS, razmotriti potrebu za liječenjem u JIL-u)
TIPIČNA PNEMONIJA → bez komorbiditeta* ili <65 god.: amoksicilin 3x500-1000 mg p.o. 5-7 dana → s komorbiditetima* ili >65 god.: koamoksiklav 2x1 g p.o. 5-7 dana ATIPIČNA PNEMONIJA → azitromicin 1x500 mg p.o. 3 dana ili → doksiciklin 2x100 mg p.o. 5-7 dana → često nije moguće napraviti distinkciju - preporučuje se započeti liječenje betalaktamom te u slučaju neuspjeha nakon 72 sata ga zamijeniti azitromicinom	→ bez komorbiditeta* ili <65 god.: koamoksiklav 3x1.2 g i.v. ili ceftriakson 1x2 g i.v. 5-7 dana → s komorbiditetima* ili >65 god. ili kod sumnje na atipičnu pneumoniju dodati azitromicin 1x500 mg p.o. 3 dana (u slučaju legionele monoterapija 5-7 dana) ili doksiciklin 2x100 mg p.o. 5-7 dana → dodatak flukloksacilina 4x2 g i.v. ceftriaksonu u slučaju kliničke sumnje (npr. nekrotizirajuća pneumonija, bakterijska pneumonija u sklopu gripe) i pozitivnog brisa nosa na <i>S. aureus</i> (kolonizacije) → anti-pseudomonasni antibiotik u slučaju rizika za kolonizaciju i infekciju (piperacilin-tazobaktam 4x4.5 g i.v. ili ceftazidim 3x2 g i.v.)	→ koamoksiklav 3x1.2 g i.v. ili ceftriakson 1x2 g i.v. 7-10 d PLUS azitromicin 1x500 mg i.v. 5 dana → razmotriti potrebu za kortikosteroidnim liječenjem i ranim HFNO kod akutne respiratorne insuficijencije

* kronična bolest srca, bubrega, jetre, pluća, etilizam, malignitet, asplenija, šećerna bolest

- **kontrolni RTG** → srednje teška i teška pneumonija, svi >50 g; 2-4 tj. nakon završetka antibiotskog liječenja

- kod alergije na penicilin umjesto amoksicilina / koamoksiklava potrebno je koristiti alternative:

- blaga, ne-IgE posredovana reakcija → cefuroksim aksetil 2x500 mg p.o., cefpodoksime 2x200 mg p.o. ili ceftriakson 1x2 g i.v.
- IgE-posredovana reakcija ili teška odgođena reakcija (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, DRESS) → levofloksacin 1x750 mg p.o./i.v., moksifloksacin 1x400 mg p.o./i.v.

Uz sepsu i septički šok, najteža akutna komplikacija teškog CAP-a je ARDS. Definiran je kao akutna, difuzna i upalna plućna bolest najčešće uzrokovana pneumonijom, no mogući drugi uzroci su infekcija drugog organskog sustava, trauma, transfuzija krvi, opekline, aspiracija i šok. Aktualne međunarodne kliničke smjernice prednost u inicijalnom zbrinjavanju ARDS-a i teškog CAP-a daju HFNO-u u odnosu na kisik niskog protoka. Trenutno najnaprednija respiratorna

potpora koja se koristi kod teškog CAP-a i/ili teškog ARDS-a s refrakternom hipoksemijom i/ili hiperkapnijom unatoč optimiziranoj invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (IMV) je venovenski (respiratorni) ECMO (vvECMO). Dok on omogućuje adekvatnu izmjenu kisika i ugljičnog dioksida, IMV može biti izrazito poštena, a ciljne PaCO_2 i PaO_2 je moguće održavati i tijekom potpunog prestanka disanja. Treba imati na umu da je to ujedno i vrlo skup i invazivan postupak koji podrazumijeva kanilaciju velikih vena, produljenu imobilizaciju, visoki rizik od krvarenja, tromboza i nozokomijalnih infekcija, čestu hemolizu i moguće nuspojave vezane za transfuzijsko liječenje.

Najčešće korišteni kriteriji za započinjanje vvECMO postupka su oni korišteni u velikoj randomiziranoj kliničkoj studiji pacijenata s ADRS-om kod kojih je provedena IMV <7 dana, a koji su bili prisutni usprkos optimizaciji IMV ($\text{FiO}_2 \geq 80\%$, Vt 6 mL po kilogramu procjenjene tjelesne mase i $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$):

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ kroz >3 sati ili $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ kroz >6 sati ili $\text{pH} < 7.25$ i $\text{PaCO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ kroz >6 sati (uz RF od 35/min i postavke IMV koje održavaju $\text{Pplat} \leq 32 \text{ cm H}_2\text{O}$)

Kako je već spomenuto, iako i dalje nema nedvojbenih i jasnih dokaza za njihovu korist u liječenju, zbog mogućeg povoljnog učinka kortikosteroidnog liječenja na ishode teškog CAP-a, nedavno su smjernice/preporuke nekih od važnijih stručnih društava počele preporučati njihovu primjenu u određenim okolnostima kod teškog CAP-a (npr. Europsko intenzivističko društvo metilprednizolon, a Američko intenzivističko društvo hidrokortizon) (**tablica 6**).

Tablica 6. Kortikosteroidna primjene u pneumoniji iz opće populacije

Liječenje kortikosteroidima pneumonije iz opće populacije	
Ambulantno liječena pneumonija	X NE
Hospitalizirana srednje teška pneumonija	X NE*
Teška pneumonija (ali ovisno o uzročniku):	
COVID-19	✓ DA kod pacijenata kojima je potrebna suplementacija O_2
Gripa	X NE
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	✓ DA
<i>Legionella pneumophila</i>	✓ Može se razmotriti (nedovoljno dokaza)
RSV	NE PREPORUČUJE SE Može se razmotriti kod izraženog bronhospazma
<i>M. pneumoniae</i>	NE PREPORUČUJE SE Može se razmotriti kod komplikacija ili imunoloških fenomena
Adenovirus	NE PREPORUČUJE SE
Kod pacijenata u septičkom šoku	✓ DA , hidrokortizon po shemi za liječenje septičkog šoka
* kod akutne egzacerbacije KOPB-a kortikosteroidi se daju po standardnim preporukama neovisno o preporukama za CAP kortikosteroidno liječenje: • ili kontinuirana infuzija hidrokortizona 200 mg kroz 24 sata 4-7 dana, uz potom snižavanje doze (ukupno 8-14 dana) kod CAP s respiratornom insuficijencijom - HFNO ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ uz $\text{FiO}_2 \geq 50\%$) ili maska sa spremnikom uz $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ ili NIV/IMV • ili metilprednizolon $2 \times 0.5 \text{ mg/kg}$ i.v. kroz 5 dana kod teškog CAP-a	

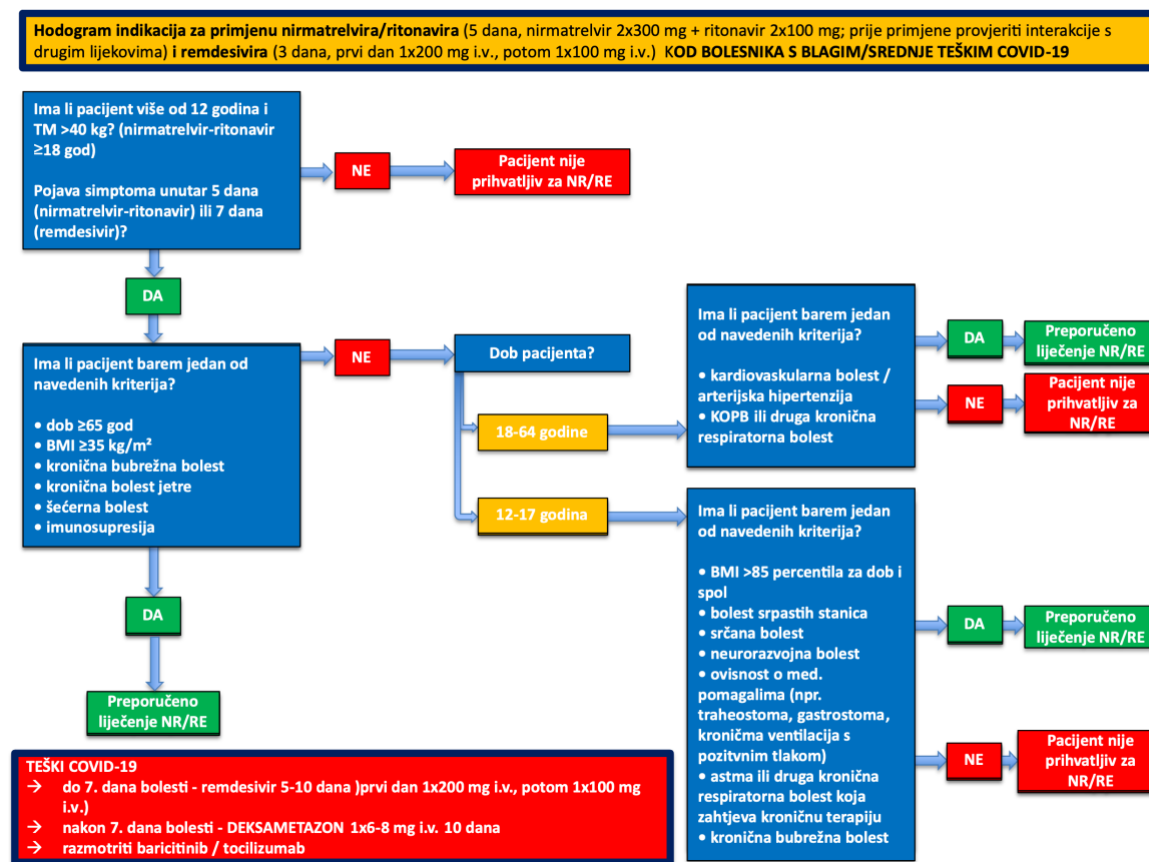
2. Antivirusno liječenje CAP-a

• GRIPA

Preporučuje se što ranija i neodgodiva primjena oseltamivira neovisno o nalazu brzog antigenskog testa i prije dospijea nalaza molekularnog testa (PCR), bez obzira na cjepni status kod sljedećih pacijenata:

- hospitaliziranih pacijenata s kliničkom sumnjom na influencu neovisno o trajanju bolesti,
- klinička sumnja na influenza pneumoniju ili progresivnu bolest, neovisno o trajanju bolesti,
- pacijenata sa sumnjom na influencu i s rizičnim čimbenicima za razvoj teških oblika bolesti ako je prošlo manje od 48 sati od početka bolesti: dob <5 godina, a posebice <2 godine, dob ≥65 godina, štićenici domova i ustanova za dugotrajno liječenje i skrb, trudnice i roditelje (unutar 2 tj. nakon poroda), pacijenti s komorbiditetima: *pretilost (BMI ≥40 kg/m²); kronične plućne bolesti poput astme, KOPB-a i cistične fibroze; kronične bolesti srca poput kongenitalne srčane greške, kongestivnog zatajenja srca, koronarne bolesti srca; neurološke bolesti poput cerebralne paralize, epilepsije, moždanog udara, mentalne retardacije, poremećaja rasta i razvoja, mišićne distrofije, ozljede leđne moždine; kronične bolesti bubrega i jetre; endokrinološki poremećaji poput šećerne bolesti; metabolički poremećaji poput nasljednih metaboličkih ili mitohondrijskih poremećaja; hematološke bolesti; imunodeficijencija (HIV, maligna bolest, kemoterapija, dugotrajno kortikosteroidno liječenje); djeca i adolescenti koji primaju dugotrajnu terapiju acetilsalicilnom kiselinom*
- potrebno je razmotriti antivirusno liječenje i u osoba koje **nemaju** gore navedene rizične čimbenike za tešku influencu, ali su neizbježno u bliskom kontaktu s osobama koje ih imaju.
- preporučuje se primjena molekularnih testova (PCR) za potvrdu dijagnoze gripe ako su dostupni, posebice u pacijenata koje je potrebno hospitalizirati; ako molekularni testovi nisu dostupni, dijagnoza gripe i odluka o početku antivirusne terapije postavlja se na temelju kliničke slike; ne preporučuje se upotreba brzih antigenskih testova za isključenje dijagnoze gripe i odluku o primjeni antivirusne terapije (niska osjetljivost - oko 40%, pogotovo nakon 48-72 sata od pojave prvih simptoma); negativan rezultat brzog antigenskog testa ne smije biti razlog da se ne započne antivirusno liječenje, ako je ono indicirano.

• COVID-19



Slika 2. Liječenje COVID-19

NR - nirmatrelvir/ritonavir, **RE** - remdesivir; **Blagi COVID-19**: pacijent sa simptomima nekomplicirane infekcije dišnog sustava bez znakova dehidracije, sepse ili otežanog disanja; **srednje teški COVID-19**: pacijent s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 >93\%$ na sobnom zraku); **teški COVID-19**: pacijent s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja >30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku)

3. CAP - cijepljenje

U prevenciji CAP-a svakako treba spomenuti cijepljenje protiv pneumokoka, gripe i SARS-CoV-2 (slika 3, tablica 7), a u posljednje vrijeme sve veću pozornost dobiva i cijepljenje protiv RSV-a u odrasloj dobi. Budući da se RSV infekcija odnedavno povezuje sa značajnim morbiditetom i mortalitetom u imunokompromitiranih i onih starije životne dobi (rizik od hospitalizacije u pacijenata >65 god. s komorbiditetima i do 16%, rizik od IMV ili smrti u pacijenata ≥ 60 god. i do 14%), iako zasad u RH nema jasnih preporuka i smjernica, inozemna stručna društva preporučuju cijepljenje **svima ≥ 60 godina s rizičnim faktorima** (dob ≥ 75 god.; kronične bolesti srca, pluća, bubrega i jetre; šećerna bolest; izrazita pretilost; kronična ili progresivna neurološka bolest; umjerena i teška imunokompromitiranost; hematološke bolesti; pacijenti

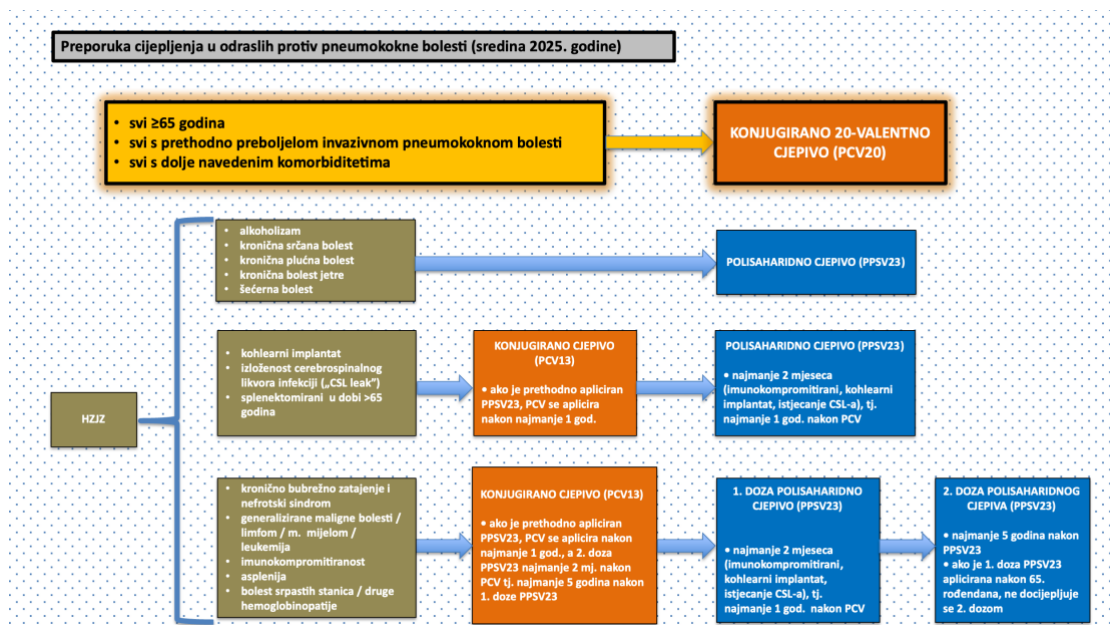
koji žive u institucijama za skrb) za tešku RSV infekciju poput pneumonije, egzacerbacije KOPB-a i kardijalnih komplikacija. Također se preporučuje cijepiti **trudnice u između 24. i 36. tjedna gestacije** u svrhu pasivne zaštite novorođenčeta. Zasad je proporučeno jednokratno cijepljenje, optimalno u kasno ljeto ili ranu jesen.

Trenutno odobrena cjepiva za odrasle (FDA):

adjuvantno monovalentno cjepivo - RSVPreF3 → za dob ≥60 god. + 50-59 god. u pacijenata s povišenim rizikom za infekciju donjeg respiratornog trakta

divalentno, rekombinantno cjepivo koje sadrži stabilizirani prefuzijski F antigen RSV podskupine A i B - RSVPreF → za dob ≥18 god + **trudnice**

mRNA cjepivo → za dob ≥18 god



Slika 3. Cijepljenje protiv pneumokokne bolesti u odraslih

Tablica 7. Cijepljenje protiv gripe i SARS-CoV-2 u odraslih

Cijepljenje protiv gripe u odraslih (2024. god)	Cijepljenje protiv SARS-CoV-2 u odraslih (2024. god.)
→ svi odrasli koji nemaju kontraindikacije → HZJZ:	→ pacijenti koji nisu cijepljeni ili preboljeli COVID-19 unazad 6 mjeseci koji pripadaju sljedećim kategorijama:
svi ≥65 godina	svi ≥65 godina
štićenici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika	štićenici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika
pacijenti s kroničnim bolestima srca, pluća i bubrega; šećerna bolest	pacijenti s kroničnim bolestima srca, pluća, bubrega i jetre; šećerna bolest
hemoglobinopatije	hemoglobinopatije
imunokompromitiranost	imunokompromitiranost
zdravstveni djelatnici, radnici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika	zdravstveni djelatnici, radnici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika
trudnice	trudnice
u slučaju da se neka od osoba za koje je cijepljenje preporučljivo, zbog svog zdravstvenog stanja ne može cijepiti, umjesto njih se pod istim uvjetima trebaju cijepiti osobe iz njihove bliske okoline	→ 1 doza, neovisno o tome jesu li do prije 6 mj. preboljeli COVID-19 ili se protiv njega cijepili (iznimka - teško imunokompromitirani - 2 doze s razmakom od 3 mj.)

Literatura:

1. Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK, Flanders SA. Community-Acquired Pneumonia: A Review. *JAMA*. 2024 Oct 15;332(15):1282-1295. doi: 10.1001/jama.2024.14796.
2. File TM Jr, Ramirez JA. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023 Aug 17;389(7):632-641. doi: 10.1056/NEJMcp2303286.
3. Evans SE, Jennerich AL, Azar MM, Cao B, Crothers K, Dickson RP i sur. Nucleic Acid-based Testing for Noninfluenza Viral Pathogens in Adults with Suspected Community-acquired Pneumonia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 May 1;203(9):1070-1087. doi: 10.1164/rccm.202102-0498ST.
4. Civljak R, Tot T, Falsey AR, Huljev E, Vranes J, Ljubin-Sternak S. Viral pathogens associated with acute respiratory illness in hospitalized adults and elderly from Zagreb, Croatia, 2016 to 2018. *J Med Virol*. 2019 Jul;91(7):1202-1209. doi: 10.1002/jmv.25437. Epub 2019 Mar 4.
5. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K i sur. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
6. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M i sur. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023 Jul;49(7):727-759. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7. Epub 2023 Jun 16.
7. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M i sur. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023 Jun;49(6):615-632. doi: 10.1007/s00134-023-07033-8. Epub 2023 Apr 4. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2023 Aug;49(8):1040-1041. doi: 10.1007/s00134-023-07082-z.
8. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C i sur. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385.
9. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J i sur. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1931-1941. doi: 10.1056/NEJMoa2215145. Epub 2023 Mar 21.
10. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N i sur. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022 Aug;48(8):1009-1023. doi: 10.1007/s00134-022-06684-3. Epub 2022 May 13.

11. Chaudhuri D, Nei AM, Rochwerf B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R i sur. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med*. 2024 May 1;52(5):e219-e233. doi: 10.1097/CCM.0000000000006172. Epub 2024 Jan 19.
12. Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topić A i sur. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2017 [pristupljeno 20.6.2025.];139(7-8). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/189744>
13. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19). Verzija 8. Zagreb: Ministarstvo zdravstva RH; 2022. [pristupljeno 27.6.2025.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Smjernice-za-lijecenje-oboljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-8.pdf>
14. Kaić B. Preporuke za cijepljenje odraslih osoba protiv pneumokoka. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/preporuke-za-cijepljenje-odraslih-osoba-protiv-pneumokoka/>. Pristupljeno 20.6.2025.
15. Britton A, Roper LE, Kotton CN i sur. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 6 August 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7332e1>.
16. United States Centers for Disease Control and Prevention. RSV vaccination for adults 60 years of age and over. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/older-adults.html> (pristupljeno 28.6.2025.)

BOLNIČKI STEČENA PNEUMONIJA

1. Uvod

Bolnički stečena pneumonija (*hospital-acquired pneumonia*, HAP) jedna je od najčešćih i najozbiljnijih nozokomijalnih infekcija te značajno pridonosi morbiditetu, mortalitetu i troškovima zdravstvene skrbi.



Slika 1. Bilateralna pleuropneumonija u hospitalizirane bolesnice nastala nakon abdominalne operacije

1.1. Definicija i patofiziologija

HAP se definira kao pneumonija koja se razvija više od 48 sati nakon prijema u bolnicu kod bolesnika koji nisu na mehaničkoj ventilaciji, čime se razlikuje od pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (engl. ventilator-associated pneumonia). Postoperativna pneumonija smatra se podskupinom HAP-a.

Patogeneza obično uključuje aspiraciju orofaringealnih sekreta koloniziranih bakterijama, osobito kod bolesnika s oslabljenim obrambenim mehanizmima dišnog sustava. Rjeđe nastaje inhalacijom aerosoliziranih patogena (npr. *Legionella*) ili hematogenim širenjem. Hospitalizirane osobe su podložnije infekciji zbog kolonizacije Gram-negativnim bakterijama, upotrebe sedativa, neuroloških oštećenja i poremećaja svijesti.

1.2. Epidemiologija i rizični čimbenici

HAP je treća najčešća bolnička infekcija u SAD-u, s incidencijom od 0,5–2 % među hospitaliziranim bolesnicima. Najveći rizik imaju bolesnici s:

- Neurološkim stanjima (npr. moždani udar)
- Kirurškim zahvatima, osobito torakalnim ili abdominalnim
- Komorbiditetima: KOPB, dijabetes, pothranjenost, starija životna dob
- Primjenom inhibitora protonske pumpe
- Nedavnom upotrebom antibiotika (unutar 90 dana)

HAP uzrokuje povećanu smrtnost (2–14 %), produljenje boravka u bolnici (do 16 dana) i visoke troškove (više od 30.000 USD po slučaju).

2. Mikrobiologija

Identifikacija uzročnika često je otežana zbog loše kvalitete uzoraka i prethodne izloženosti antibioticima, što rezultira neidentificiranjem patogena u do 90% slučajeva. Ipak, mikrobiologija HAP-a slična je onoj kod VAP-a i razlikuje se od pneumonije stečene u zajednici (CAP):

- Gram-negativni bacili (35%): *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*
- *Staphylococcus aureus* (15%): uključujući MRSA
- Ostali: *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*
- Virusi (više od 20%): osobito rinovirus, influenza i parainfluenca kod imunokompromitiranih bolesnika
- Gljive: *Aspergillus* kod teško imunokompromitiranih bolesnika; kandida je obično kolonizat

2.1. Dijagnoza

Dijagnoza HAP-a temelji se na nalazu novog infiltrata u plućima na radiološkom pregledu uz kliničke kriterije kao što su povišena temperatura, gnojni iskašljaj, leukocitoza, dispneja ili pogoršanje oksigenacije. Međutim, dijagnoza je često neprecizna:

Radiološke poteškoće: RTG prsnog koša ima ograničenu osjetljivost i specifičnost; CT je precizniji.

Biomarkeri: prokalcitonin i CRP nisu pouzdani dijagnostički alati.

Upitnici: nema validiranih za HAP.

Ultrazvuk: ograničena, ali sve značajnija primjena kod iskusnih korisnika.

Važno je isključiti diferencijalne dijagnoze poput zatajenja srca i atelektaze.

2.2. Mikrobiološka obrada

Za optimalno liječenje i smanjenje otpornosti preporučuje se uzimanje neinvazivnih uzoraka dišnog sustava (npr. iskašljaj) prije početka antibiotske terapije. Invazivne tehnike (npr. bronhoskopija) rezervirane su za odabrane slučajeve koji ne reagiraju na početno liječenje:

- Hemokulture: niska osjetljivost, ali se i dalje preporučuju
- Bris nosa na MRSA: visok negativni prediktivni značaj
- Brza dijagnostika: PCR/multipleks testovi obećavaju, ali još nisu široko validirani

3. Empirijska terapija

Terapiju treba započeti odmah, vodeći se:

- Nedavnom primjenom i.v. antibiotika (unutar 90 dana)
- Lokalnim antibiogramom/rezistencijom
- Težinom bolesti (npr. septički šok, intubacija)

Empirijske sheme pokrivaju *Pseudomonas* i MRSA prema potrebi. Negativan nalaz brisa nosa na MRSA može opravdati izostavljanje antimikrobnih lijekova protiv MRSA.

3.1. Ciljana terapija

Prilagodba terapije prema rezultatima kulture i osjetljivosti:

- MRSA: vankomicin ili linezolid
- MSSA: cefazolin ili flukloksacilin
- *Pseudomonas*: ceftazidim, piperacilin-tazobaktam
- Enterični Gram negativni bacili: fluorokinoloni, β -laktami/ β -laktamaze inhibitori
- Izbjegavati: daptomicin (inaktivira se u plućima)
- Farmakokinetička/farmakodinamska optimizacija — npr. produljene infuzije, doziranje prema tjelesnoj masi — poboljšava ishod i distribuciju lijeka.

Tablica 1. Empirijska antibiotska terapija u bolesnika s bolnički stečenom pneumonijom

Bez visokog rizika od smrtnog ishoda i bez čimbenika rizika za MRSA infekciju	Bez visokog rizika od smrtnog ishoda, ali imaju čimbenike rizika za MRSA infekciju	Visok rizik za smrtni ishod ili primili IV antibiotike u posljednjih 90 dana
Nema rizika za MDR: Levofloksacin 750 mg IV jednom dnevno ILI Ciprofloksacin 400 mg IV svakih 8 sati ILI Piperacilin-tazobaktam 4.5 g IV svakih 6 sati ILI Cefepim 2 g IV svakih 8 sati Postoji rizik za MDR: Imipenem/cilastatin 500 mg IV svakih 6 sati ILI Meropenem 1 g IV svakih 8 sati ILI Aztreonam 2 g IV svakih 8 sati Postoji rizik za MDR uz rezistenciju na karbapeneme: Ceftazidim/avibaktam 2.5 g IV svakih 8 sati ILI Ceftolozan/tazobaktam 3 g IV svakih 8 sati ILI	Nema rizika za MDR: Levofloksacin 750 mg IV jednom dnevno ILI Ciprofloksacin 400 mg IV svakih 8 sati ILI Piperacilin-tazobaktam 4.5 g IV svakih 6 sati ILI Cefepim 2 g IV svakih 8 sati Postoji rizik za MDR: Imipenem/cilastatin 500 mg IV svakih 6 sati ILI Meropenem 1 g IV svakih 8 sati ILI Aztreonam 2 g IV svakih 8 sati Postoji rizik za MDR uz rezistenciju na karbapeneme: Ceftazidim/avibaktam 2.5 g IV svakih 8 sati ILI Ceftolozan/tazobaktam 3 g IV svakih 8 sati	Odabrati dva od sljedećih (izbjegavati kombinaciju 2 β-laktama): Piperacilin-tazobaktam 4.5 g IV svakih 6 sati ILI Cefepim ili ceftazidim 2 g IV svakih 8 sati ILI Ceftazidim/avibaktam 2.5 g IV svakih 8 sati ILI Ceftolozan/tazobaktam 3 g IV svakih 8 sati ILI Levofloksacin 750 mg IV jednom dnevno ILI Ciprofloksacin 400 mg IV svakih 8 sati ILI Imipenem 500 mg IV svakih 6 sati ILI Meropenem 1 g IV svakih 8 sati ILI Aztreonam 2 g IV svakih 8 sati ILI Imipenem/cilastatin/relebaktam 1.25 g IV svakih 6 sati ILI Meropenem/vaborbaktam

Imipenem/cilastatin/relebaktam 1.25 g IV svakih 6 sati	ILI	4 g IV svakih 8 sati
ILI	Imipenem/cilastatin/relebaktam 1.25 g IV svakih 6 sati	ILI
Meropenem/vaborbaktam	ILI	Amikacin 15–20 mg/kg IV dnevno ILI
4 g IV svakih 8 sati	Meropenem/vaborbaktam 4 g IV svakih 8 sati	Gentamicin 5–7 mg/kg IV dnevno
	PLUS: Vankomicin 15 mg/kg IV q8–12h ili Linezolid 600 mg IV q12h	PLUS: Vankomicin 15 mg/kg IV q8–12h ili Linezolid 600 mg IV q12h

Dodatne napomene: ako se antibiotski ne pokrije MRSA, uključiti antimikrobnu terapiju za MSSA. Moguće opcije: piperacilin-tazobaktam, cefepim, levofloksacin, imipenem, meropenem. Kod dokazane MSSA infekcije, preferira se: flukloksacilin i cefazolin – ne koriste se empirijski. Ako bolesnik ima tešku alergiju na penicilin te se koristi aztreonam umjesto β -laktama, potrebno je dodatno osigurati pokriće za MSSA. U slučaju ozbiljno oboljelih bolesnika (sepsa ili septički šok), može se upotrijebiti udarna doza vankomicina od 25-30 mg/kg tjelesne mase. MDR – multidrug-resistant

(Kreirano prema Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61-e111.)

Inhalacijski antibiotici nude prednosti u liječenju bolničke pneumonije jer omogućuju visoke lokalne koncentracije uz smanjenu sistemska izloženost, ali trenutačni dokazi ne podupiru njihovu rutinsku primjenu. Iznimka su slučajevi HAP-a uzrokovanog multirezistentnim Gram-negativnim bakterijama koje su osjetljive isključivo na aminoglikozide ili polimiksine, gdje se inhalacijski antibiotici mogu koristiti uz intravensku terapiju.

3.2. Trajanje i deeskalacija

Terapija u trajanju od 7 dana općenito je dovoljna, međutim deeskalacija i trajanje liječenja ide prema kliničkom odgovoru, osjetljivosti patogena i dinamici biomarkera.

4. Strategije prevencije bolničke pneumonije

Prevencija HAP-a zahtijeva višeslojni pristup usmjeren na promjenjive rizične čimbenike. Ključne strategije prevencije uključuju:

- Higijena ruku: pravilno pranje ruku sapunom i vodom ili upotreba dezinficijensa na bazi alkohola od strane zdravstvenih djelatnika prije i nakon kontakta s bolesnicima presudno je za sprečavanje prijenosa patogena.
- Podizanje uzglavlja kreveta: položaj bolesnika pod kutom od 30–45° smanjuje rizik aspiracije želučanog sadržaja, što je glavni uzrok pneumonije kod ventiliranih bolesnika.
- Oralna higijena: redovita oralna njega antisepticima smanjuje kolonizaciju orofarinksa patogenim bakterijama, čime se smanjuje rizik od pneumonije.
- Skraćivanje trajanja mehaničke ventilacije: rano skidanje s respiratora smanjuje rizik od VAP-a, koja je čest oblik HAP-a.
- Drenaža subglotičkih sekreta: korištenje endotrahealnih tubusa s mogućnošću aspiracije iznad balona omogućuje uklanjanje sekreta i sprečava mikroaspiraciju.
- Racionalna primjena antibiotika: oprezna i ciljano vođena uporaba antibiotika sprječava pojavu rezistentnih mikroorganizama koji otežavaju liječenje pneumonije.
- Stroga aseptična tehnika: sterilni postupci tijekom intubacije i aspiracije smanjuju rizik od infekcije.
- Rana mobilizacija: poticanje kretanja i fizikalne terapije poboljšava plućnu funkciju i olakšava eliminaciju sekreta.

Provođenje ovih strategija zahtijeva timski, multidisciplinarni pristup i kontinuiranu edukaciju kako bi se smanjila učestalost HAP-a, poboljšali ishodi liječenja i smanjili troškovi zdravstvene skrbi.

4.1. PNEUMONIJA POVEZANA S MEHANIČKOM VENTILACIJOM – VAP

Definicija VAP-a	pneumonija stečena >48 sati nakon endotrahealne intubacije i IMV
Definicija traheobronhitisa povezanog s mehaničkom ventilacijom (VAT)	respiratorna infekcija (vrućica, pojačana proizvodnja respiratornog sekreta, bakteriološki pozitivan endotrahealni aspirat → bez radiološke potvrde pneumonije → >48 sati nakon endotrahealne intubacije i IMV
Mikrobiološka dijagnostika	→ hemokulture, nadzorni brisevi (uključujući bris nosa na <i>S. aureus</i>) → endotrahealni aspirat (EA), bronhoalveolarni lavat (BAL) → uvijek nam je bitno: 1. koliko ima polimorfonukleara i epitelnih stanica (tj. ima li upale i jeli dobar/adekvatan uzorak) 2. koja je bakterija i kakav je antibiogram 3. koliki je broj kolonija
EMPIRIJSKO LIJEČENJE • izbor ovisi o alergijama, prethodnim izolatima, izolatima drugih uzoraka i o lokalnim podacima → potrebno je znati koji su izolati najčešći u određenoj JIL-u te kakve su njihove stope rezistencije - ovi podaci su dostupni u svim bolnicama u RH te se preporučuje da lokalne mikrobiologije redovito izvještavaju kliničare u JIL-u o tome • nakon pristizanja mikrobioloških podataka obavezna je deeskalacija tj. ciljano antibiotsko liječenje	Nizak rizik za MDR bakterije: → bez septičkog šoka : piperacilin+tazobaktam ILI cefepim → uz septički šok : kao i u septičkom šoku kod visokog rizika za MDR bakterije Visok rizik za MDR bakterije (bolničko okruženje tj. JIL sa prisutnošću MDR bakterija >10-25% ILI hospitalizacija uz primjenu i.v. antibiotika unazad 3 mjeseca ILI kolonizacija MDR bakterijama unazad godine dana ILI nekrotizirajuća pneumonija/kavitacija ILI imunokompromitirani): → bez septičkog šoka : piperacilin+tazobaktam ILI cefepim ILI meropenem ILI ceftazidim-avibaktam PLUS vankomicin ILI linezolid → uz septički šok : meropenem ILI ceftazidim-avibaktam PLUS vankomicin ILI linezolid PLUS kolistin (u slučaju visokog rizika za kolonizacijom <i>A. baumannii</i>) ILI cefiderokol / aztreonam-avibaktam (u slučaju visokog rizika za kolonizacijom patogenima koji produciraju NDM ili VIM beta-laktamaze ili <i>S. maltophilia</i>)
	➢ koagulaza negativni stafilocok (KNS) i enterokok (uključujući i VRE) nisu uzročnici pneumonije; primarna kandida pneumonija je ekstremno rijetka ➢ amikacin i kolistin suboptimalno prodiru u pluća ➢ viša inicijalna („loading“) doza je obavezna za vankomicin i kolistin ➢ inhalacijska primjena antibiotika za VAP se ne preporučuje ➢ preporučuju se produžene infuzije beta-laktama - prva doza se uvijek daje u trajanju od 30 min, potom se ostale doze daju u infuziji u trajanju od 3-4 sata, npr. piperacilin-tazobaktam, cefepim, meropenem, ceftazidim-avibaktam, ampicilin-sulbaktam... ➢ monitoriranje krvnih koncentracija → vankomicin
Trajanje antibiotskog liječenja	ako nema imunokompromitiranosti, empijama, apscesa, kavitirajuće/nekrotizirajuće pneumonije te ako je povoljan odgovor na liječenje → 7 dana
Osnovne metode prevencije	prednost HFNO/NIV vs IMV, rana ekstubacija, prednost enteralnoj vs parenteralnoj prehrani, deeskalacija sedacije, fizikalna terapija, čišćenje zubi i oralna higijena, uzignuto uzglavlje 30-45°, traheotomija nakon 7-14 dana IMV

Slika 5. Osnovni pojmovi za VAP

Literatura:

1. Herer B, Fuhrman C, Gazevic Z, Cabrit R, Chouaid C. Management of nosocomial pneumonia on a medical ward: a comparative study of outcomes and costs of invasive procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:165–172.
2. Johanson W.G, Pierce A.K, Sanford J.P. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 1969;281:1137–1140.
3. Kalil A.C, Metersky M.L, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e61–e111.
4. Mitchell B.G, Russo P.L, Cheng A.C, et al. Strategies to reduce non-ventilator-associated hospital-acquired pneumonia: a systematic review. *Infect Dis Health.* 2019;24(4):229–239.
5. Naidus E.L, Lasalvia M.T, Marcantonio E.R, Herzig S.J. The diagnostic yield of noninvasive microbiologic sputum sampling in a cohort of patients with clinically diagnosed hospital-acquired pneumonia. *J Hosp Med.* 2018;13:34–37.
6. Ranzani O.T, De Pascale G, Park M. Diagnosis of nonventilated hospital-acquired pneumonia: how much do we know? *Curr Opin Crit Care.* 2018;24:339–346.
7. Russell C.D, Koch O, Laurenson I.F, O'Shea D.T, Sutherland R, Mackintosh C.L. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect.* 2016;92:273–279.
8. Abu Elyazed M.M, El Sayed Zaki M. Value of procalcitonin as a biomarker for postoperative hospital-acquired pneumonia after abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2017;70:177–183.
9. Singh N, Rogers P, Atwood C.W, Wagener M.M, Yu V.L. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:505–511.
10. Torres A, Niederman M.S, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50:1700582.

11. Broaddus, V. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Sarmiento, K. F., Schnapp, L. M., Stapleton, R. D., & Gotway, M. B. (2022). Murray & Nadel's textbook of Respiratory Medicine. Elsevier.
12. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95–107.

APSCES PLUĆA

1. Definicija i klasifikacija

Plućni apsces je nekrotična šupljina u plućima, koja najčešće nastaje zbog polimikrobne infekcije, pretežno uzrokovane aspiracijom anaerobnih bakterija iz usne šupljine.

Klasificira se na:

Primarni: pojavljuje se kod inače zdravih osoba, obično kao posljedica aspiracije (npr. tijekom alkoholne intoksikacije, sedacije).

Sekundarni: povezan s osnovnim bolestima poput imunokompromitiranosti, maligniteta ili kroničnih plućnih bolesti.



Slika 1. Apsces pluća vidljiv u desnom gornjem režnju u onkološke bolesnice

Kronični apscesi imaju simptome koji traju dulje od četiri tjedna. Nespecifični apscesi nemaju identificirane patogene, često zbog poteškoća u uzgoju anaeroba.

1.1. Etiologija i rizični čimbenici

Aspiracija je glavni rizični čimbenik, a povezana je s:

- Lošom oralnom higijenom
- Smanjenom svijješću (alkohol, epileptični napadaji, sedacija)
- Neurološkim oštećenjima

Polimikrobne infekcije su najčešće i uključuju oralne anaerobe kao što su *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* i *Prevotella*. Monomikrobne infekcije mogu uključivati *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ili *Pseudomonas aeruginosa*. Kod imunokompromitiranih bolesnika treba razmotriti i gljivične ili parazitske uzročnike.

1.2. Klinička slika

Simptomi se razvijaju postupno i uključuju:

- Povišenu temperaturu, produktivni kašalj s neugodnim mirisom iskašljaja
- Gubitak tjelesne mase, opću slabost
- Nespecifične nalaze pri kliničkom pregledu

1.3. Dijagnostika

Osnovu dijagnostike čini slikovna obrada (RTG/CT prsnog koša prikazuje šupljine s razinom zraka i tekućine, najčešće u regijama pluća sklonim aspiraciji; CT omogućuje razlikovanje apscesa od maligniteta, septičkih embolija ili empijema) te mikrobiološka obrada (Gram bojenje/kulturu sputuma, po mogućnosti prije početka antibiotske terapije). Bronhoskopija ili transtorakalna aspiracija iglom mogu biti potrebni za identifikaciju patogena ili isključenje maligniteta.

1.4. Liječenje

Osnovni oblik liječenja je antibiotska terapija. Empirijski treba započeti s pokrićem za anaerobe: β -laktam/ β -laktamaza inhibitori (npr. amoksicilin-klavulanat), a klindamicin je dobra alternativa.

Kod apscesa pluća povezanih s aspiracijom, empirijski antibiotici trebaju obuhvatiti *S. aureus*, *Enterobacter* i *Pseudomonas*. Kod sumnje na MRSA apsces, preporučuje se vankomicin (15 mg/kg IV svakih 12 sati; ciljana najniža razina 15–20 mcg/mL, prilagođeno bubrežnoj aktivnosti) ili linezolid (600 mg IV svakih 12 sati), a s oralnom primjenom se može započeti nakon stabilizacije stanja bolesnika. Ceftarolin također ima djelovanje protiv MRSA apscesa. Za aspiracijsku pneumoniju ili apsces, ampicilin-sulbaktam je učinkovit i dobro se podnosi; moksifloksacin je sigurna alternativa.

Samostalna primjena metronidazola se ne preporučuje, međutim, ako se metronidazol ipak koristi, mora se kombinirati s drugim antibiotikom, obično penicilinom.

Oportunistički patogeni javljaju se kod imunokompromitiranih domaćina:

Aktinomiceti – liječiti visokim dozama penicilina (niska otpornost); ciprofloksacin može biti alternativa.

Nokardija – zahtijeva produljenu (6–12 mjeseci) trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SMX) terapiju. U indukciji se može kombinirati TMP-SMX s amikacinom ili imipenem plus amikacin, nakon čega slijedi oralni TMP-SMX.

Kod teško imunokompromitiranih pacijenata treba posumnjati na gljivične i tuberkulozne apscese.

Trajanje liječenja je obično 4–6 tjedana, uz prilagodbu prema kliničkom i radiološkom odgovoru.

Invazivne intervencije potrebne su u otprilike 10% slučajeva: kirurške opcije (npr. lobektomija) kod komplikacija ili neuspjeha liječenja; perkutana drenaža kateterom (preferira se kod apscesa >4 cm ili periferno smještenih), pod CT/UZ vodičem, s dnevnim ispiranjem; endoskopska drenaža (kod centralnih apscesa ili visokog kirurškog rizika) pomoću fleksibilne bronhoskopije i ispiranja kateterom

Preproceduralna bronhoskopija važna je za isključenje bronhijalne opstrukcije koja može zahtijevati kiruršku korekciju.

Komplikacije:

- Hemoptiza
- Bronhopluralna fistula
- Empijem
- Medijastinitis
- Neurološke komplikacije (npr. apsces mozga, moždani udar)

Literatura:

1. Broaddus, V. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Sarmiento, K. F., Schnapp, L. M., Stapleton, R. D., & Gotway, M. B. (2022). *Murray & Nadel's textbook of Respiratory Medicine*. Elsevier.
2. Bartlett J.G, Gorbach S.L, Tally F.P, Finegold S.M. Bacteriology and treatment of primary lung abscess. *Am Rev Respir Dis*. 1974;109:510.
3. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K, et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. *Ann Transl Med*. 2015;3(13):183.
4. Yazbeck M.F, Dahdel M, Kalra A, Browne A.S, Pratter M.R. Lung abscess: update on microbiology and management. *Am J Ther*. 2014;21(3):217–221.
5. Bartlett J.G. Lung abscess and necrotizing pneumonia. In: Gorbach S.L, Bartlett J.G, Blacklow N.R, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992.
6. Matarese A, Tamburrini M, Desai U, Zuccon U. Percutaneous lung abscess drainage: revisiting the old gold standard. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020(1):90.
7. Unterman A, Fruchter O, Rosengarten D, Izhakian S, Abdel-Rahman N, Kramer M.R. Bronchoscopic drainage of lung abscesses using a pigtail catheter. *Respiration*. 2017;93(2):99–105.

INFEKCIJE PLEURE

1. Epidemiologija i klinički značaj

Pleuralne infekcije značajno povećavaju morbiditet i mortalitet kod bolesnika s pneumonijom. Studije pokazuju 3.4 puta veći mortalitet kada je pneumonija praćena pleuralnim izljevom. Bakterijski empijem ostaje glavni uzrok, dok je tuberkulozni pleuritis istaknut u regijama s visokom incidencijom tuberkuloze. Incidencija pleuralnih infekcija je generalno viša kod starijih osoba, s kratkoročnim mortalitetom do 18%, a u JIL-u do 41%. Prisutna je bimodalna raspodjela prema dobi: najčešće se javlja kod djece i starijih odraslih, s dvostruko većom učestalošću kod muškaraca.

Rizični čimbenici: dijabetes, zlouporaba droga, aspiracija, loša dentalna higijena, kronične bolesti poput reumatoidnog artritisa.

Infekcije su većinom stečene u zajednici, iako se javljaju i bolnički te postoperativni/posttraumatski slučajevi.



Slika 1. Empijem desnog donjeg plućnog režnja uzrokovan MRSA i *P. aeruginosa* infekcijom

2. Patogeneza i klasifikacija

Pleuralna infekcija obično napreduje kroz tri faze:

- Eksudativna faza: sterilno nakupljanje tekućine
- Fibropurulentna faza: bakterijska invazija i stvaranje lokulacija
- Organizirajuća faza: formiranje fibroznog sloja koji može zarobiti pluća.

Primarni empijem označava izravnu bakterijsku invaziju bez prethodne pneumonije.

Izljevi se klasificiraju na:

- Nekomplicirane: povlače se uz adekvatnu antibiotsku terapiju
- Komplikirane/empijem: zahtijevaju drenažu

3. Dijagnostika i mikrobiologija

Trajni simptomi pneumonije (vrućica, kašalj, bol u prsima) izazivaju sumnju na pleuralnu infekciju.

Torakocenteza pod kontrolom ultrazvuka je ključna dijagnostička metoda.

Analiza tekućine uključuje:

- pH <7.2 (mjereno analizatorom za krvne plinove)
- Glukoza <40 mg/dL (<2.22 mmol/L)
- Povišeni LDH

Pogrešno rukovanje može utjecati na točnost pH vrijednosti. Pleuralne kulture često su negativne; uzgoj u bočicama za hemokulturu povećava osjetljivost.

Moderna dijagnostika: 16S rDNA sekvenciranje i drugi testovi temeljeni na DNK detektiraju anaerobe i patogene negativne u kulturi.

Česti patogeni:

- Streptococcus anginosus skupina, anaerobi, stafilokoki i Gram-negativni bacili.
- Bolničke infekcije mogu uključivati rezistentne uzročnike (npr. MRSA).

4. Liječenje i prognoza

Empirijska antibiotska terapija mora pokrivati anaerobe uz prilagodbu prema vanbolnički ili bolnički stečenim infekcijama. Trajanje liječenja je obično 4 tjedna, prema kliničkom i laboratorijskom odgovoru (npr. CRP). Intrapleuralni antibiotici se ne preporučuju dok je nutritivna potpora ključna; niska razina albumina povezana je s lošijom prognozom.

Drenaža prsnog koša:

- Mali torakalni drenovi, pod kontrolom ultrazvuka, standard su za većinu bolesnika
- Fibrinolitici (tPA + DNaza): bolji ishod od monoterapije (MIST2 studija)
- Ispiranje fiziološkom otopinom pleuralne šupljine je nova, jeftinija alternativa
- Slikovna dijagnostika:
- Ultrazvuk: najbolji za lokulirane pleuralne izljeve i vođenje drenaže
- CT: za perzistentne infekcije ili sumnju na opstrukciju

- MR: koristi se ako je CT kontraindiciran (npr. kod trudnica i djece)
- Bronhoskopija: u slučaju sumnje na opstrukciju dišnih puteva
- Kirurško liječenje
- Videoasistirana torakoskopska kirurgija (VATS) je pokazala visoku uspješnost (>85%) i nisku smrtnost (<1,5%) dok su otvorena torakotomija i dekortikacija češće rezervirane za teške, kronične ili neuspješke slučajeve. Napredni postupci uključuju otvorenu drenažu (npr. Eloesserov režanj) ili trajni kateter kod slabih i visokorizičnih bolesnika.

4.1. Prognostički alati

RAPID skor uključuje: bubrežnu funkciju, dob, prisutnost gnoja, izvor infekcije, prehrambeni status.

5. Posebni oblici pleuralnih infekcija

5.1. Tuberkulozni (TB) pleuritis

Češći u TB-endemskim i HIV-pozitivnim populacijama

Odražava aktivnu TB, ne samo preosjetljivost

Obično unilateralni izljev, prisutni sistemski simptomi (gubitak težine, temperatura), može imitirati malignitet

HIV-pozitivni bolesnici češće imaju parenhimsku zahvaćenost i TB-pozitivne kulture pleuralne tekućine

Dijagnoza: pleuralna tekućina: limfocitni eksudat s visokom razinom proteina (>50 g/L)

Dijagnostički alati: ADA, PCR na mikobakterijsku DNK, Interferon- γ , a pleuralna biopsija ostaje zlatni standard, MODS test: brz, jeftin test za TB i rezistenciju

Liječenje: standardna anti-TB terapija (6 mjeseci). Većina izljeva povlači se unutar 6 tjedana , a paradoksalno pogoršanje je moguće nakon početka terapije.

Rezidualna fibroza zaostaje u do 50% slučajeva, obično bez funkcionalnih posljedica. Kortikosteroidi mogu ubrzati oporavak, ali se koriste samo nakon početka TB terapije, zbog rizika u HIV bolesnika.

5.2. Gljivične pleuralne infekcije

Rijetke, ali ozbiljne; često nakon operacija, umjetnog pneumotoraksa ili bronhopluralne fistule

Najčešći uzročnik: *Aspergillus fumigatus*

Karakteriziran kroničnim simptomima te zrakom/tekućinom na slikama. Može se vidjeti gljivična masa i zadebljanje pleure.

Dijagnoza: Gljivična kultura + testovi na *Aspergillus* antitijela

Liječenje: kirurška resekcija + sistemski antifungici (početno: amfotericin B, zatim oralni azoli ≥ 6 mjeseci). Moguća je i intrapleuralna primjena antifungika kao dodatak osnovnom tretmanu.

5.3. Virusne i parazitske infekcije pleure

Virusne infekcije su čest, ali često neprepoznat uzrok eksudativnih izljeva.

Otkriveno u ~20% empijama u djece (molekularnim testovima).

Uobičajeni virusi: RSV, influenza, CMV, EBV, HSV, ospice, denga, hantavirus, Lassa, Ebola.

Obično su to mali izljevi s prevladavanjem neutrofila. Preporuča se toracenteza ako je tekućine dovoljno.

5.4. Parazitske infekcije

Amebijaza: nastaje kad apsces jetre pukne i izlije se u pleuralni prostor. Uzrokuje masivan izljev, respiratorni distres, tekućinu poput "paštete od inćuna". Liječenje: drenaža + metronidazol; antibiotici ako dođe do superinfekcije.

Ehinokokoza: nastaje rupturom hidatidne ciste u pleuralni prostor. Simptomi: dispneja, bol u prsima, šok. Može dovesti do hidropneumotoraksa, empiema, fistule. Liječenje: torakotomija, uklanjanje ciste, antiparaziticima; PAIR terapija (punkcija, aspiracija, injekcija, reaspiracija) je minimalno invazivna opcija, ali sa značajnim rizicima

6. Zaključak

Pleuralne infekcije su složena stanja koja zahtijevaju rano prepoznavanje, procjenu rizika i multidisciplinarni pristup. Liječnici obiteljske medicine igraju ključnu ulogu u prepoznavanju rizičnih bolesnika, pravodobnom započinjanju terapije i koordinaciji skrbi sa specijalistima. Novi dijagnostički i terapijski pristupi poboljšavaju ishode, ali klinička sumnja i mudra primjena dijagnostike i dalje su temelj učinkovite skrbi.

Literatura:

1. Corcoran J.P, Wrightson J.M, Belcher E, et al. Pleural infection: past, present, and future directions. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):563–577.
2. Grijalva C.G, Zhu Y, Nuorti J.P, Griffin M.R. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. 2011;66:663–668.
3. Rahman N.M, Kahan B.C, Miller R.F, et al. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*. 2014;145(4):848–855.
4. Light R. *Pleural Diseases*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
5. Rahman N.M, Maskell N.A, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365(6):518–526.
6. Farjah F, Symons R.G, Krishnadasan B, et al. Management of pleural space infections: a population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):346–351. e1.
7. Malhotra P, Aggarwal A, Agarwal R, et al. Clinical characteristics and outcomes of empyema thoracis in 117 patients: a comparative analysis of tuberculous vs. non-tuberculous aetiologies. *Respir Med*. 2007;101(3):423–430.
8. Lehtomäki A, Nevalainen R, Ukkonen M, et al. Trends in the incidence, etiology, treatment, and outcomes of pleural infections in adults over a decade in a Finnish university hospital. *Scand J Surg*. 2019 1457496919832146.
9. Maskell N.A, Davies C.W, Nunn A.J, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005;352(9):865–874.
10. Broaddus, V. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Sarmiento, K. F., Schnapp, L. M., Stapleton, R. D., & Gotway, M. B. (2022). *Murray & Nadel's textbook of Respiratory Medicine*. Elsevier.
11. Porcel J.M. Pleural fluid tests to identify complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(4):357–361.
12. Lim W.S, Baudouin S.V, George R.C, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(suppl 3):iii1–iii55.

GLJIVIČNE INFEKCIJE

1. INFEKCIJE UZROKOVANE KANDIDOM

1.1. Epidemiologija i novi uzročnici

Invazivne infekcije kandidom sve su češće diljem svijeta, uz zamjetan epidemiološki pomak s *C. albicans* na ne-*albicans* vrste, uključujući: *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. auris* (otkrivena 2009.; poznata po multirezistenciji i izbijanjima u zdravstvenim ustanovama, posebno zabrinjava zbog svoje otpornosti na više skupina antimikotika i postojanosti u bolničkom okruženju).

Torakalne infekcije kandidom iako rijetke, mogu se očitovati kao:

- Empijem
- Medijastinitis
- Traheobronhitis
- Pneumonija (najčešće kod teško imunokompromitiranih bolesnika)

Infekcije pluća kandidom teško je dijagnosticirati jer je kolonizacija česta. Za potvrdu istinske infekcije potrebni su histopatološki dokazi invazije tkiva.

Dijagnostički alati:

- β -D-glukan: serumski marker koji pomaže razlikovati kolonizaciju od invazivne bolesti (lažno pozitivni nalazi mogući kod IVIG-a, dijalize itd.)
- Hemokulture: niska osjetljivost i kašnjenje rezultata ograničavaju njihovu korisnost
- T2Candida: Brzi test koji ne ovisi o kulturi, detektira vrste *Candida* izravno u krvi (još nije široko odobren)
- MALDI-TOF i molekularna dijagnostika: poboljšavaju identifikaciju vrsta, ali i dalje ovise o uzgoju

1.2. Načela liječenja

Ehinokandini su terapija prvog izbora dok se ne dobiju rezultati identifikacije i osjetljivosti. Amfotericin B (lipidne formulacije) rezerviran je za rezistentne infekcije ili prethodnu izloženost ehinokandinima.

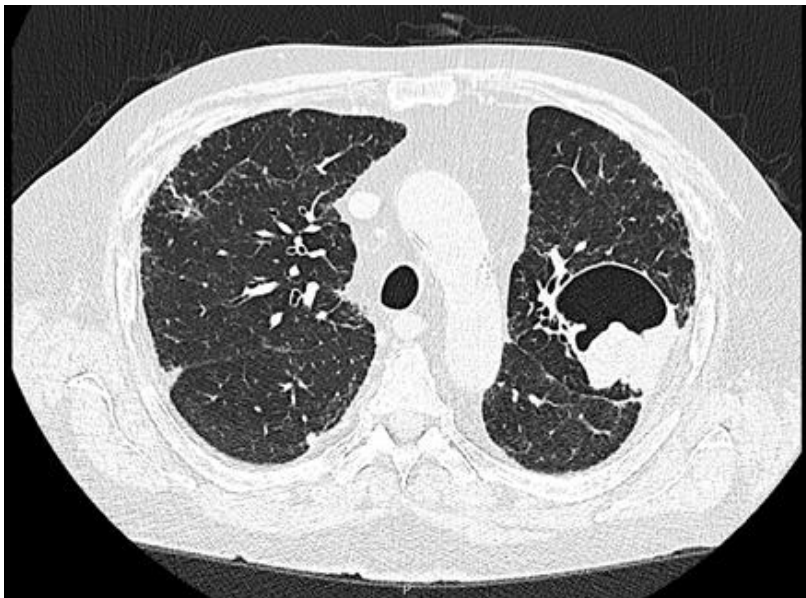
Važne su vrsta-specifične rezistencije:

- *C. glabrata* i *C. auris*: rezistentne na ehinokandine i azole

- *C. lusitaniae*: rezistentna na amfotericin B
- *C. tropicalis*: sve češća rezistencija na azole

Terapijska strategija je prilagoditi liječenje prema lokalnoj epidemiologiji i prethodnoj upotrebi antimikotika. Drenaža inficiranih torakalnih struktura (npr. pleuralni izljev, medijastinalni apscesi) ključna je za uspjeh liječenja.

2. INFEKCIJE UZROKOVANE ASPERGILLUSOM



Slika 1. Aspergilom u lijevom gornjem plućnom režnju u bolesnika s terminalnim KOPB-om i emfizemom

Pregled

Aspergillus je sveprisutna plijesan iz okoliša; inhalacijom njegovih sitnih spora (2–3 μm) može doći do bolesti pluća i drugih organa.

Najčešće patogene vrste: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* (rezistentan na amfotericin B).

Imunokompromitirani bolesnici su osobito rizična skupina za ovu vrstu infekcija, posebno za vrijeme građevinskih radova u bolnici (širenje spora).

2.1. Invazivna plućna aspergiloza (IPA)

2.1.1. Klinička slika

Ozbiljna infekcija u bolesnika s:

- Hematološkim malignitetima
- Transplantacijom matičnih stanica ili solidnih organa
- Kroničnom granulomatoznom bolesti

Simptomi: vrućica, kašalj, hemoptiza, bol u prsima

2.1.2. Radiološki znakovi:

- Halo znak (rana faza): "Ground-glass" opacitet oko nodusa
- Zračni polumjesec (kasnije): Tijekom oporavka imunološkog sustava

2.1.3. Dijagnostika

- Histopatologija: septirane hife, invazija tkiva. Kultura je često negativna (~70% neuspjeh).
- Galaktomanan (GM): učinkovit biomarker u serumu i BAL-u - BAL osjetljiviji, serum specifičniji
- β -D-glukan: rasprostranjen gljivični marker, sklon lažno pozitivnim rezultatima
- PCR: rana detekcija, osobito u kombinaciji s GM
- Lateral flow testovi (LFA): brza dijagnostika na licu mjesta
- Kriteriji MSG/EORTC: klasificiraju IPA kao dokazanu, vjerojatnu ili moguću.

2.1.4. Liječenje

Prvi izbor: vorikonazol (IV pa oralno)>>alternativa: izavikonazol (manje nuspojava), posakonazol (salvage terapija)

Refraktarna bolest: amfotericin B (lipidne formulacije), ehinokandini (salvage ili dodatna terapija) - razmotriti kombinacije (npr. vorikonazol + ehinokandin)

Dodatne mjere uključuju kiruršku resekciju lokaliziranih lezija i imunoterapiju (npr. granulocitne infuzije kod neutropenije).

2.2. Invazivna traheobronhalna aspergiloza (TBA)

Uglavnom pogađa primatelje transplantata pluća i teško imunokompromitirane bolesnike. Raspon težine infekcije je od površinskog bronhitisa do nekrotizirajućeg traheobronhitisa.

Dijagnoza i liječenje:

- Potrebna je bronhoskopija s mikrobiološkom analizom
- Serumski biomarkeri i slikovne tehnike često nisu dovoljni

Liječenje kao kod IPA: voriokonazol te je također moguća dodatna bronhoskopska obrada (npr. debridman, stentiranje).

2.3. Kronična plućna aspergiloza (CPA)

CPA uključuje više kroničnih stanja pluća:

- *Aspergillus* noduli
- Aspergilomi (gljivične kugle u kavitetima)
- Kronična kavitirajuća plućna aspergiloza (CCPA)
- Kronična fibrozirajuća plućna aspergiloza (CFPA)
- Subakutna invazivna plućna aspergiloza (SIPA)

Većina CPA bolesnika nije imunokompromitirana, ali ima osnovnu bolest pluća koja bolesnika čini sklonim ovom tipu infekcije (npr. KOPB, tuberkuloza, sarkoidoza). CPA je češća u blaže imunokompromitiranih, ali uz brži razvoj bolesti.

2.3.1. Klinička slika:

- Asimptomatski slučajevi: češći kod nodula i aspergiloma
- Simptomatski: kašalj, gubitak težine, dispneja, umor, hemoptiza (može biti životno ugrožavajuća)

2.3.2. Dijagnoza

- CT prsnog koša: kaviteti, fibroza, noduli
- Promjene prisutne >3 mjeseca
- Serološka i mikrobiološka potvrda: IgG na *Aspergillus*, kulture, biomarkeri

2.3.3. Liječenje

- Asimptomatski aspergilomi zahtijevaju samo praćenje.
- Simptomatski aspergilomi: Oralni azoli (itrakonazol, voriokonazol), uz posakonazol i izavukonazol kao alternativa. Trajanje liječenja je najmanje 4–6 mjeseci, a često i dulje. Kirurgija ima svoje mjesto u liječenju lokalizirane bolesti ili teške hemoptize, ali s visokim rizikom.
- Refraktorni/rezistentni slučajevi: IV antimikotici ili ehinokandini. Dodatne mjere uključuju embolizacije bronhijalne arterije (krvarenje).
- Potrebno je dugotrajno praćenje zbog mogućeg recidiva ili progresije.

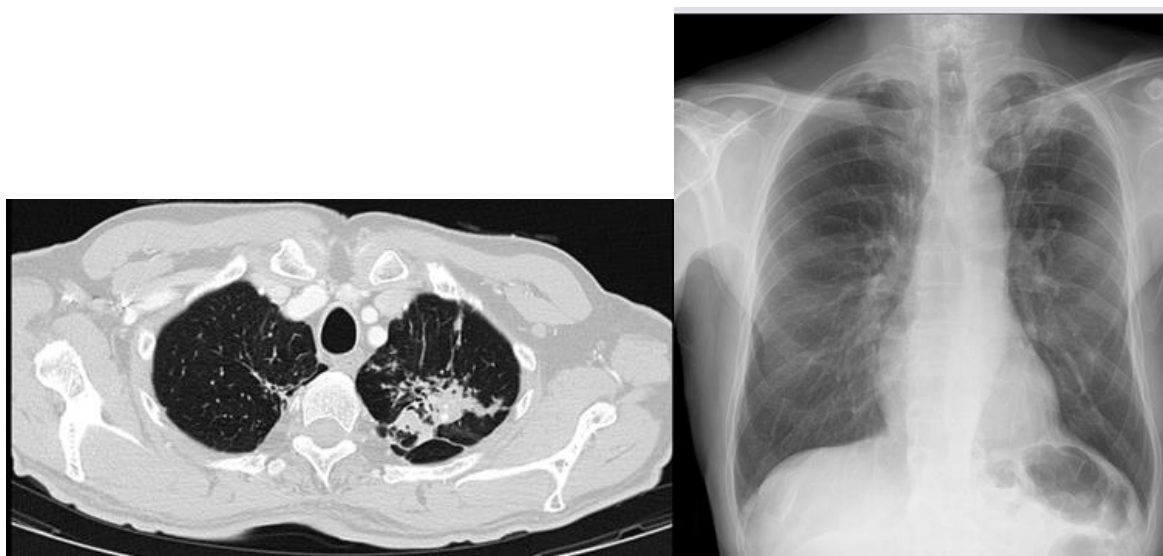
2.4. NAPOMENE

- Održavati visoku razinu sumnje za gljivične infekcije kod rizičnih bolesnika (imunokompromitirani, post-transplantacija, kronične bolesti pluća) !!!
- Prepoznati da izolacija Candida ili Aspergillus iz dišnih uzoraka ne potvrđuje infekciju – potrebna klinička korelacija i dijagnostička potvrda
- Biti upoznat s nespecifičnim prezentacijama i ključnim radiološkim znakovima (halo/polumjesec kod IPA)
- Pravovremeno upućivanje specijalistima za započinjanje antimikotične terapije i moguće kirurške intervencije
- Suradnja s infektolozima, pulmolozima, mikrobiolozima i intenzivistima u upravljanju složenim gljivičnim infekcijama
- Promicati preventivne mjere kod rizičnih bolesnika, uključujući smanjenje okolišnih izloženosti i opreznu upotrebu antimikotika kako bi se spriječila rezistencija.

Literatura:

1. Denning D.W, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):45–68.
2. Limper A.H, Knox K.S, Sarosi G.A, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):96–128.
3. Broaddus, V. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Sarmiento, K. F., Schnapp, L. M., Stapleton, R. D., & Gotway, M. B. (2022). *Murray & Nadel's textbook of Respiratory Medicine*. Elsevier.
4. Pappas P.G, Kauffman C.A, Andes D.R, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):409–417.
5. Patterson T.F, Thompson 3rd. G.R, Denning D.W, et al. Executive summary: practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):433–442.
6. Patterson T.F, Donnelly J.P. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: non-culture-based methodologies. *J Fungi (Basel, Switzerland)*. 2019;5(1):e9.

TUBERKULOZA U KLINIČKOJ PRAKSI



Slika 1. Tuberkuloza vidljiva u lijevom gornjem plućnom režnju na CT- u i RTG-u toraksa

1. Patogeneza i imunološki uvidi

Tuberkuloza (TB) je zarazna bolest koju uglavnom uzrokuje *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), iako su uključeni i drugi članovi kompleksa *M. tuberculosis*, poput *M. africanum* i *M. bovis*. Ljudi su glavni rezervoar ovog zračnog patogena koji se prenosi udisanjem aerosoliziranih bacila.

Urođeni imunosni odgovor, iako brzo aktiviran nakon infekcije, ne uspijeva eliminirati *M. tuberculosis*. Alveolarni makrofagi služe kao početni domaćini bacila, no često nisu dovoljni za uklanjanje bakterija. Neutrofili i dendritične stanice se regrutiraju, ali mogu paradoksalno pomoći u proliferaciji bakterija stvarajući okruženje pogodnije za njihov opstanak. Patogen izbjegava uništenje ometanjem sazrijevanja fagolizosoma i otpornošću na oksidativno ubijanje.

Karakterističan znak TB-a je formiranje granuloma, gdje su zaraženi makrofagi okruženi imunološkim stanicama uključujući limfocite. Iako granulomi imaju za cilj lokalizirati infekciju, oni također mogu biti niše za bakterijski opstanak, što dovodi do nekroze, kavitarnih promjena i ograničenog pristupa imunološkom sustavu. Proinflamatorni citokin TNF- α je ključan za održavanje granuloma, a njegovo suzbijanje (npr. anti-TNF terapijama) povećava osjetljivost na TB. Slično, IFN- γ , koji uglavnom luče Th1 CD4+ T stanice, pojačava baktericidnu aktivnost makrofaga i inducira autofagiju. IL-12 potiče Th1 polarizaciju. Vitamin D dodatno jača ove odgovore poticanjem oksidativnog ubijanja i funkcije imunoloških stanica. Adaptivni imunosni sustav je ključan za dugoročnu kontrolu. CD4+ T stanice su esencijalne, što se vidi u povećanom riziku od TB-a kod HIV-pozitivnih osoba. One izlučuju IFN- γ , TNF i IL-17, doprinoseći kontroli

patogena i upali. CD8+ T stanice, iako manje istražene u ljudi, također pomažu u zadržavanju bakterija citotoksičkim mehanizmima.

Latentna TB se sada smatra spektrom koji varira od potpunog čišćenja do subkliničke aktivne bolesti. Rizik reaktivacije povećavaju HIV, imunosupresivne terapije, pothranjenost i metabolički poremećaji. M. tuberculosis može opstajati u ekstrapulmonalnim nišama poput limfnih čvorova, masnog tkiva i mezenskih matičnih stanica, pridonoseći riziku buduće reaktivacije.

2. Dijagnostička evaluacija pulmonalne i ekstrapulmonalne TB

Rana dijagnoza TB-a je ključna za prekid lanaca prijenosa i početak učinkovite terapije. Kašnjenja u dijagnozi nastaju zbog neaktivnosti pacijenta, propusta kliničara i niske osjetljivosti tradicionalne mikroskopije sputuma. Brze molekularne metode, uključujući NAAT testove poput GeneXperta, nude poboljšanu osjetljivost i omogućuju istovremeno testiranje na otpornost na lijekove.

Plućna TB najčešće se manifestira kroničnim kašljem, hemoptizom, povišenom temperaturom, gubitkom tjelesne težine i noćnim znojenjem. Fizički nalazi mogu biti nespecifični, no ključno je osluškivati pucketanje, bronhijalne šumove ili limfadenopatiju. Hemoptiza upućuje na kavitarni TB, gljivičnu superinfekciju ili vaskularne komplikacije.

Radiološki, primarni TB tipično zahvaća srednje i donje plućne zone s pratećom hilarnom limfadenopatijom. Reaktivirani TB češće zahvaća apikalne i stražnje gornje režnjeve i često ima kavitarne promjene. Bronhogeno širenje može širiti bolest na oba plućna krila. Kod HIV-pozitivnih osoba s naprednim imunodeficijencijama TB može stvarati infiltrate u donjim režnjevima i limfadenopatiju, često bez kavitarnih promjena. Milijarni TB, vidljiv kao difuzni nodularni uzorak, odražava hematogenu diseminaciju i ima visoku smrtnost.

Mikrobiološka potvrda je ključna. Preporučuju se najmanje dva uzorka sputuma za AFB bojenje i kulturu, od kojih jedan treba biti testiran NAAT-om. Kulture, osobito u tekućim medijima, imaju visoku osjetljivost, ali rezultati se čekaju do 14 dana. Indukcija sputuma ili bronhoalveolarna lavaža su prikladni kada spontani sputum nije dostupan. Za ekstrapulmonalne uzorke potrebna je ciljna biopsija – likvor, biopsija limfnih čvorova, urin ili pleuralna tekućina.

Tuberkulinski test i interferon-gama oslobađajući testovi (IGRA) podržavaju dijagnozu latentne TB, ali ne razlikuju aktivnu bolest. U ekstrapulmonalnom TB-u (EPTB) dijagnoza je često pretpostavljena, uz potporu slikovnih pretraga i kliničkog konteksta. Limfatični TB se manifestira bezbolnim cervikalnim čvorovima; pleuralni TB daje izljeve bogate ADA enzimom; TB SŽS zahtijeva analizu likvora i radiološku obradu. Peritonealni i intestinalni TB mogu oponašati malignitete ili upalne bolesti crijeva. Pottova bolest kralježnice može uzrokovati kolaps kralježaka i neurološke poremećaje. Dijagnostičke strategije uključuju snimanje, histopatologiju i molekularne testove te često zahtijevaju multidisciplinarnu suradnju.

3. Strategije liječenja, neželjeni događaji i novi izazovi

Temelj liječenja TB-a ostaje 6-mjesečni režim: 2-mjesečna intenzivna faza s izoniazidom (INH), rifampicinom (RIF), pirazinamidom (PZA) i etambutolom (EMB), zatim 4-mjesečna faza održavanja s INH i RIF-om. Svaki lijek ciljano djeluje na različite bakterijske populacije kako bi spriječio otpornost i osigurao sterilizaciju. Pacijenti s HIV-om, pothranjenošću i komorbiditetima mogu imati produljeni oporavak i veći rizik od relapsa.

Tablica 1. Preporučeni režimi liječenja latentne tuberkuloze

Tablica prikazuje preporučene režime liječenja latentne tuberkuloze prema smjernicama WHO i CDC, 2023.–2025. Odabir režima ovisi o dobi, komorbiditetima, interakcijama lijekova i mogućnostima adherencije.

Režim	Trajanje	Učestalost	Napomene o režimu
1HP (Rifapentin + Isoniazid)	1 mjesec	Jednom dnevno	Vrlo učinkovit i dobro podnošljiv; preporučen za odrasle i djecu ≥2 godine.
3HP (Rifapentin + Isoniazid)	3 mjeseca	Jednom tjedno	Kratki režim; moguće nadzirano ili samostalno uzimanje; koristi se u većini dobnih skupina.
3HR (Rifampicin + Isoniazid)	3 mjeseca	Jednom dnevno	Preporučen za djecu <2 godine; dostupan u pedijatrijskim formulacijama.
4R (Rifampicin monoterapija)	4 mjeseca	Jednom dnevno	Dobra adherencija i manje nuspojava u odnosu na izoniazid.
6H ili 9H (Isoniazid monoterapija)	6 ili 9 mjeseci	Jednom dnevno	Tradicionalni režim; veći rizik hepatotoksičnosti i niža adherencija; koristi se ako su rifamicini kontraindicirani.

Pridržavanje terapiji je ključno. Izravno promatrana terapija (directly observed therapy - DOT), uključujući opcije s video nadzorom, poboljšava sukladnost. Praćenje koncentracija lijekova (TDM) indicirano je kod sumnje na malapsorpciju ili subterapijski odgovor. Empirijska terapija opravdana je kod visokog kliničkog sumnjivog pacijenta, čak i prije laboratorijske potvrde.

Neželjeni učinci lijekova su česti. Hepatotoksičnost je najozbiljniji problem, osobito zbog INH, RIF i PZA. Etambutol može izazvati optički neuritis, a INH perifernu neuropatiju — potrebna je profilaksa vitaminom B6, posebno kod trudnica i dojilja. Gastrointestinalni simptomi i kožne reakcije također su česti i mogu zahtijevati prilagodbu režima.

Prekid terapije zahtijeva hitnu reevaluaciju, osobito tijekom intenzivne faze kada je bakterijski teret najveći. Kod trudnica su INH, RIF i EMB smatrani sigurnima; PZA se može koristiti u teškim slučajevima, iako s ograničenim podacima o sigurnosti u nekim regijama.

Skraćeni 4-mjesečni režimi istražuju se za odabrane pacijente — HIV-negativne, bez kavitarnih promjena i s negativnom kulturom koji pokazuju rani klinički odgovor. Produžena terapija potrebna je u složenim slučajevima s trajnom pozitivnom kulturom ili komorbiditetima.

Otporna TB predstavlja jedan od najvećih terapijskih izazova. Multidrug resistant TB (MDR-TB) definira se otpornošću na INH i RIF. Pre-XDR i XDR-TB uključuju dodatnu otpornost na lijekove druge linije. Liječenje zahtijeva stručni nadzor, individualizirane režime i pristup novim lijekovima i dijagnostici. Suradnja s javnozdravstvenim službama i TB centrima izvrsnosti ključna je za optimalne ishode.

Literatura:

1. Behr M.A, Warren S.A, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients' smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*. 1999;353(9151):444–449.
2. Berry M.P, Graham C.M, McNab F.W, et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*. 2010;466(7309):973–977.
3. Caws M, Thwaites G, Dunstan S, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2008;4(3):e1000034.
4. Coussens A.K, Wilkinson R.J, Hanifa Y, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(38):15449–15454.
5. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission: 2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):820–826.
6. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(9):e515–e523.
7. Keshavjee S, Amanullah F, Cattamanchi A, et al. Moving toward tuberculosis elimination. Critical issues for research in diagnostics and therapeutics for tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(5):564–571.
8. Lewinsohn D.M, Leonard M.K, LoBue P.A, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Diss*. 2017;64(2):e1–e33.
9. Broaddus, V. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Sarmiento, K. F., Schnapp, L. M., Stapleton, R. D., & Gotway, M. B. (2022). *Murray & Nadel's textbook of Respiratory Medicine*. Elsevier.
10. Philips J.A, Ernst J.D. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:353–384.
11. Thillai M, Pollock K, Pareek M, et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis: current and future applications. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(1):67–78.
12. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799–1801.

13. Ahmad N, Ahuja S.D, Akkerman O.W, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–834.
14. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians. 3rd ed. 2016. <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>.
15. Nahid P. Executive summary: official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):853–867. PMID: 27621353
16. Nahid P, Mase S.R, Migliori G.B, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e93–e142. PMID: 31729908
17. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>.

INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA

Adis Keranović, Višnja Nesek Adam

1. Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (engl. *urinary tract infection, UTI*) jedan su od najčešćih razloga dolaska bolesnika u hitnu medicinsku službu. Iako su većinom blage i lako izlječive, u određenim okolnostima mogu uzrokovati ozbiljne komplikacije, poput septe i zatajenja bubrega. Pravodobno prepoznavanje simptoma, točna dijagnostika i odgovarajuća terapija ključni su za uspješno liječenje i prevenciju komplikacija. Infekcije mokraćnog sustava mogu biti komplicirane i nekomplicirane, a rizici od ponovnih infekcija, progresije ili ozbiljnih posljedica veći su kod kompliciranih infekcija.

Infekcije mokraćnog sustava dijelimo na infekcije donjeg i gornjeg mokraćnog sustava, a u kliničkom smislu obuhvaćaju asimptomatsku bakteriuriju, nekomplicirani cistitis, ponavljajući cistitis, nekomplicirani pijelonefritis i infekcije povezane s kateterima. Klinička slika ovisi o mjestu infekcije, prisutnosti komplikacija i imunološkom statusu bolesnika.

1.1. Asimptomatska bakteriurija

Asimptomatska bakteriurija (ABU) definirana je kao prisutnost značajne bakterijske kolonizacije mokraćne, uz odsutnost simptoma koji bi ukazivali na infekciju mokraćnog sustava. Prema standardnim kriterijima, ABU kod žena zahtijeva dokaz rasta više od 10^5 kolonija formirajućih jedinica po mililitru (CFU/mL) u dva uzastopna srednja uzorka urina, dok je kod muškaraca dovoljan jedan pozitivan uzorak. Spektar bakterija u ABU-u sličan je onome koji se susreće u jednostavnim ili kompliciranim IMS-ima i ovisi o individualnim čimbenicima rizika.

U većini slučajeva, ABU predstavlja oblik **komensalne kolonizacije** mokraćnog sustava, gdje bakterije opstaju bez izazivanja upalnog odgovora ili klinički značajnih simptoma. Ova kolonizacija može imati i zaštitni učinak, sprječavajući kolonizaciju patogenim, virulentnijim mikroorganizmima, čime se smanjuje rizik od razvoja simptomatske infekcije.

Randomizirane studije i meta-analize pokazale su da liječenje ABU-a u općoj populaciji ne donosi korist, dok istovremeno povećava rizik od razvoja antimikrobne rezistencije i eliminacije potencijalno zaštitnih bakterijskih sojeva. Stoga se liječenje ABU-a preporučuje isključivo u specifičnim kliničkim situacijama u kojima je dokazana korist, kao što su trudnoća ili planirani urološki zahvati kod kojih postoji rizik od mukozne ozljede.

Dijagnostička obrada, uključujući cistoskopiju ili slikovne metode gornjeg mokraćnog sustava nije nužna u rutinskom pristupu ako anamneza i klinički nalaz ne upućuju na dodatne urološke poremećaje. Iznimku predstavlja nalaz bakterija koje proizvode ureazu, poput *Proteus mirabilis*, zbog povećanog rizika od nastanka kamenaca, što zahtijeva dodatnu procijenu. Kod muškaraca, posebnu pozornost treba posvetiti ispitivanju stanja prostate, budući da ABU može

biti povezano s osnovnom patologijom, uključujući benigne ili maligne promjene. Digitalni rektalni pregled smatra se nužnim dijelom evaluacije u ovim slučajevima.

Općenito, pravilno prepoznavanje i odgovarajuće liječenje asimptomatske bakteriurije ključno je za racionalnu uporabu antimikrobnih lijekova i očuvanje mikrobiološke ravnoteže mokraćnog sustava.

1.2. Jednostavni cistitis

Jednostavni cistitis je najčešći oblik infekcija mokraćnog sustava uzrokovan bakterijama koje uzlaznim putem dospijevaju u mokraćni sustav. *Escherichia coli* odgovorna je za 70–90 % nekomplikiranih infekcija, dok drugi česti patogeni uključuju *Klebsiellu*, *Proteus*, *Staphylococcus saprophyticus* i *Enterococcus*.

Ovaj oblik cistitisa definira se kao akutna, sporadična ili ponovljena infekcija koja zahvaća žene koje nisu trudne, nemaju poznate anatomske ili funkcionalne smetnje mokraćnog sustava i nemaju pridružene bolesti. Klinički se očituje učestalim i hitnim nagonom za mokrenjem, bolnim mokrenjem (dizurijom) i nelagodom u donjem dijelu trbuha.

Više od 80 % oboljelih osjeća pojačan nagon za mokrenjem, dok dizurija ima visoku dijagnostičku vrijednost. Žene su osobito sklone cistitisu zbog kraće uretre i njene blizine anogenitalnoj regiji, što olakšava ulazak bakterija u mokraćni sustav. Nakon menopauze smanjenje estrogena uzrokuje stanjivanje sluznice mokraćnog sustava i smanjenje broja zaštitnih laktobacila, čime se povećava osjetljivost na infekcije. Seksualna aktivnost kod mladih žena također povećava vjerojatnost razvoja infekcije, dok povećana maternica u trudnoći može otežati pražnjenje mokraćnog mjehura i povećati rizik od pijelonefritisa.

U starijih osoba, urinarne infekcije mogu imati atipičnu kliničku sliku, poput promjena u mentalnom statusu, konfuzije ili opće slabosti, što može otežati prepoznavanje infekcije. Do 30 % starijih bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava može razviti delirij, što povećava rizik od padova i hospitalizacija.

Dijagnoza jednostavnog cistitisa postavlja se na temelju simptoma poput dizurije, učestalog mokrenja i urgencije, uz odsutnost vaginalnog iscjeka. Iako analiza urina pomoću test traka samo minimalno povećava dijagnostičku točnost, korisna je kad je klinička slika nejasna. Ako postoji sumnja na npr. pijelonefritis, ako simptomi ne nestanu do kraja liječenja ili se ponove unutar 4 tjedna, u slučaju atipičnih simptoma i/ili u trudnica, potrebno je učiniti urinokulturu i testiranje osjetljivosti na antibiotike. U ovoj situaciji, treba pretpostaviti da uzročnik infekcije nije osjetljiv na prvi antibiotik koji je korišten.

Za žene s blagim do umjerenim simptomima, simptomatska terapija poput ibuprofena može biti alternativa antibioticima, ovisno o dogovoru s bolesnicama. Odabir antibakterijske terapije treba biti vođen spektrom i obrascima osjetljivosti etioloških patogena, djelotvornošću, podnošljivošću i mogućim nuspojavama. Preporučena antibakterijska terapija za jednostavni cistitis navedena je u Tablici 1. Rutinska analiza urina ili urinarne kulture nakon liječenja nije indicirana za asimptomatske bolesnike.

Tablica 1. Prijedlog antimikrobne terapije kod nekomplikiranog cistitisa (peroralna terapija)

Antibiotska terapija	Dnevna doza	Trajanje	Komentar
Prva linija kod žena			
Fosfomicin	1 x 3 g	1 dan	Samo kod žena s nekomplikiranim cistitisom
Nitrofurantion	2 x 100 mg	5 dana	
Alternative			
Cefasporini (cefadroxil)	2 x 500 mg	3 dana	Ili komparabilno
U slučaju lokalne rezistencije na <i>E coli</i>			
Trimetoprim	2 x 200 mg	5 dana	Ne u prvom trimestru trudnoće
Trimetoprim – sulfametoksazol	2 x 160/800 mg	3dana	Ne u prvom trimestru trudnoće
Prva linija kod muškaraca			
Trimetoprim – sulfametoksazol	2 x 160/800 mg	7 dana	Samo kod muškaraca ili flurokinoloni

Prilagođeno prema ref 1.

1.3. Infekcije gornjeg mokraćnog sustava (pielonefritis)

Pijelonefritis je ozbiljna bakterijska infekcija koja zahvaća bubrežno tkivo i kanalni sustav bubrega. Najčešće nastaje kao komplikacija neliječnog ili neodgovarajuće liječenog cistitisa, kada bakterije iz mokraćnog mjehura ascendentnim putem dospijevaju do bubrega. Iako može nastati iz nekomplikiranih infekcija donjeg mokraćnog sustava, pijelonefritis je ozbiljnija bolest koja zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Klinička slika pijelonefritisa se značajno razlikuje od onih u cistitisu jer infekcija zahvaća cijeli mokraćni sustav, uključujući bubrege, što može izazvati ozbiljne sistemske reakcije. Tipični simptomi akutne upale bubrega obuhvaćaju visoku temperaturu, koja često prelazi 38,5 °C, zimicu, tresavicu, bolove u lumbalnoj regiji, koja je obično jednostrana i pojačava se palpacijom ili sukusijom te mučninu i povraćanje.

Lumbalna sukusija (slika 1) je klinički test koji se koristi za procjenu moguće upale bubrega, osobito u kontekstu akutne upale bubrega. Test se provodi tapkanjem ili nježnim udaranjem po lumbalnoj regiji, na strani gdje se sumnja na infekciju. U zdravih osoba, ovaj postupak obično ne izaziva bol, dok kod bolesnika s akutnom upalom bubrega tapkanje uzrokuje oštru bol u donjem dijelu leđa, što ukazuje na upalni proces u bubrezima. Lumbalna sukusija je vrlo osjetljiv test za dijagnosticiranje akutne upale bubrega jer je bol koja nastaje zbog ovog testa

specifična za bolesti bubrega. Iako nije specifičan samo za akutnu upalu bubrega (može biti prisutan i u drugim bolestima poput bubrežnih kamenaca), njegov pozitivan nalaz u kontekstu drugih simptoma, poput povišene temperature, zimice, mučnine i povraćanja, značajno povećava vjerojatnost dijagnoze akutne upale bubrega. Mučnina i povraćanje dodatno ukazuju na ozbiljniji oblik bolesti, a u slučaju da nisu pravovremeno prepoznati, mogu dovesti i do dehidracije. Kod starijih bolesnika, pijelonefritis može izazvati opću slabost, malaksalost i slične nespecifične simptome, koji se često pogrešno povezuju s drugim zdravstvenim problemima, čime se otežava postavljanje ispravne dijagnoze.



Slika 1. Lumbalna sukusija

Za potvrdu dijagnoze pijelonefritisa, uz klinički nalaz, potrebno je napraviti i dodatne laboratorijske pretrage, uključujući analizu mokraće i i UK kako bi se identificirao specifičan patogen i odredilo odgovarajuće antibakterijsko liječenje. Pijelonefritis može imati ozbiljne komplikacije. Kod imunokompromitiranih bolesnika, starijih osoba ili osoba s drugim kroničnim bolestima, infekcija može dovesti do bakterijemije, a u težim slučajevima i do sepse. Dodatne komplikacije koje mogu nastati uključuju apscesa bubrega, te kronično zatajivanje bubrega, osobito u bolesnika s ponovljenim epizodama akutne upale bubrega.

1.3.1. Ponovljene infekcije mokraćnog sustava

Definiraju se kao najmanje tri epizode godišnje ili dvije unutar šest mjeseci. Obuhvaćaju infekcije donjeg i gornjeg mokraćnog sustava, a učestali pijelonefritis upućuje na moguću kompliciranu etiologiju. Dijagnostički pristup uključuje testiranje urina na L i E i nitrite, uz obveznu UK i antibiogram kod pijelonefritisa. Ultrazvučna procjena gornjeg mokraćnog sustava preporučuje se kod sumnje na opstrukciju, bubrežne kamence, oštećenje bubrežne funkcije ili povišen pH mokraće. U slučaju izostanka kliničkog poboljšanja nakon 72 sata

terapije ili pogoršanja stanja, treba razmotriti dodatne pretrage poput CT-a ili urografije. Kod trudnica se, zbog izbjegavanja izloženosti zračenju, preporučuju ultrazvuk ili magnetska rezonancija (MR).

Osobe koje su podložne ponovljenim epizodama akutne upale bubrega trebaju posebnu pažnju u smislu liječenja i prevencije. Često je potrebno dugotrajno antibakterijsko liječenje, kao i provođenje dodatnih dijagnostičkih postupaka kako bi se utvrdili potencijalni izvori infekcije, poput opstrukcije u mokraćnim putevima ili patološke promijene u strukturi bubrega.

Tablica 2. Preporuke za peroralno antimikrobno empirijsko liječenje nekompliciranog pijelonefritisa.

Antibiotska terapija	Dnevna doza	Trajanje terapije	Komentar
Ciprofloksacin	2 x 500 -700 mg	7 dana	Rezistencija na flurokinelone je manja od 10 %
Levofloksacin	1 x 500 mg ili visoke doze 2 x 500 mg	5 dana	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	2 x 160/800 mg	14 dana	Ako se koristi empirijski preporuča se prva doza primijeniti parenteralno
Ceftpodoksim	2 x 200 mg	10 dana	
Ceftibuten	1 x 400 mg	10 dana	

Prilagođeno prema ref 1.

U tablici 2 dane su preporuke za peroralno antimikrobno empirijsko liječenje nekompliciranog pijelonefritisa a u tablici 3 parenteralno antimikrobno empirijsko liječenje pijelonefritisa

Parenteralna terapija nije potrebna svima, primjenjuje se kod težih oblika bolesti, bolesnika s mučninom i povraćanjem, pojavom zimice i tresavice, znakovia dehidracije kao i znakovima razvoja sepse (hipotenzija, tahikardija, tahipneja i poremećaj stanja svijesti) ili bolesnika iz rizičnih skupina. Blaži slučajevi mogu se liječiti peroralno.

Bolničkom liječenje se preporučuje u bolesnika s teškim simptomima, visokom temperaturom, općom malaksalošću, dehidracijom, te u trudnica, starijih i imunokompromitiranih osoba ili kod onih koji ne mogu uzimati oralnu terapiju.

Tablica 3. Preporuke za parenteralno antimikrobno empirijsko liječenje nekompliciranog pijelonefritisa.

Antibiotska terapija	Dnevna doza	Komentar
----------------------	-------------	----------

Prva linija		
Ciprofloksacin	2 x 400 mg	
Levofloksacilin	750 mg	
Cefotaksim	3 x 2 g	
Ceftrikson	1 x 1-2 g	Preporučju se veće doze
Druga linija		
Cefepim	2 x 1-2 g	Preporučju se veće doze
Piperacilin/tazobaktam	3 x 2,5-4,5 g	
Gentamicin	1 x 5 mg/kg	Ne kao monoterapija
Amikacin	1 x 15 mg/kg	
Zadnja opcija		
Imipinem/cilastatin	3 x 0,5 g	Samo u bolesnika s multirezistentim uzročnikom
Meropenem	3 x 1 g	
Ceftolozane/tazobaktam	3 x 1,5 g	
Ceftazidim/avibaktam	3 x 2,5 g	
Cefiderokol	3 x 2 g	
Meropenem/vaborbaktam	3 x 2 g	
Plazomicin	1 x 15 mg/kg	

Prilagođeno prema ref 1.

Učinkovitost liječenja procjenjuje se klinički, najčešće unutar 48 do 72 sata od početka terapije. Ako simptomi traju dulje, treba razmotriti promjenu terapije ili dodatne pretrage. Ultrazvuk se preporučuje kod sumnje na komplikacije, recidive ili neuobičajeni tijek bolesti. CT je indiciran u složenijim slučajevima, osobito ako bolesnik i dalje ima povišenu temperaturu nakon 72 sata liječenja ili u slučaju pogoršanja kliničkog stanja te ako postoji sumnja na apsces . Kod trudnica se, kao što je već naglašeno, zbog sigurnosti preporuča MR ili ultrazvuk.

1.4. Urosepsa

Urosepsa je po život opasno stanje koje nastaje kao posljedica infekcije mokraćnog sustava, pri čemu dolazi do disfunkcije organa zbog neodgovarajućeg, odnosno disreguliranog imunološkog odgovora organizma na infekciju. Predstavlja hitno stanje koje zahtijeva brzo prepoznavanje i pravovremeno liječenje jer u suprotnom može vrlo brzo napredovati u septički

šok i višestruko otkazivanje organa. Najčešći uzročnici urosepse su gram-negativne bakterije, posebno *Escherichia coli*, ali i druge bakterije poput *Klebsiella*, *Proteusa*, *Pseudomonas aeruginosa* te *enterokoka* mogu biti odgovorne za razvoj infekcije. Urosepsa se češće javlja kod starijih osoba, bolesnika s šećernom bolesti, osoba s opstrukcijama mokraćnog sustava poput kamenaca ili tumora, bolesnika s postavljenim trajnim kateterima, kao i kod imunokompromitiranih bolesnika.

Klinička slika urosepse može biti vrlo varijabilna. Uobičajeno se javljaju povišena tjelesna temperatura, tahikardija, ubrzano disanje i pad krvnog tlaka. Bolesnici mogu imati i promjene u mentalnom statusu poput konfuzije, pospanosti ili dezorijentacije, što je osobito izraženo kod starijih. Ponekad su prisutni i simptomi vezani uz mokraćni sustav poput bolnog i učestalog mokrenja, bolova u lumbalnom području ili pojave krvi u mokraći, no ti simptomi ponekad mogu izostati, osobito u najrizičnijih bolesnika. Razvojem bolesti dolazi do razvoja septičkog šoka, koji se očituje znakovima hipoperfuzije tkiva i višestrukim zatajenjem organa.

Dijagnoza urosepse temelji se na kombinaciji kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza i slikovne dijagnostike. Važno je brzo prepoznati znakove sustavnog upalnog odgovora, kao što su povišena tjelesna temperatura, tahikardija, tahipneja i leukocitoza ili leukopenija. Krvne pretrage najčešće pokazuju povišene vrijednosti upalnih pokazatelja poput C-reaktivnog proteina (CRP) i prokalcitonina, kao i poremećaje u funkciji bubrega, jetre i elektrolitskom statusu. Analiza urina često pokazuje prisutnost leukocita, bakterija i nitrita. Hemokulture i urinokultura su ključne za izolaciju i identifikaciju uzročnika, što omogućava ciljanu antibiotsku terapiju, no svakako treba odmah započeti s empirijskom parenteralnom terapijom antibiotikom širokog spektra. Slikovne metode, poput ultrazvuka bubrega i mokraćnog mjehura, koriste se za otkrivanje opstrukcija, apscesa ili drugih patoloških promjena koje mogu pogoršati infekciju. Po potrebi, kod sumnje na kompliciranu infekciju ili kada ultrazvuk nije dovoljno informativan, treba učiniti CT abdomena i zdjelice.

Liječenje urosepse mora započeti odmah nakon uzimanja uzoraka za mikrobiološku obradu. Prvi korak je primjena empirijske antibiotske terapije širokog spektra koja pokriva najvjerojatnije uzročnike, uz kasniju prilagodbu terapije prema nalazima hemokultura i urinokulture. Osim antibiotske terapije, ključno je i nadoknađivanje tekućine kako bi se stabilizirao krvni tlak i perfuzija organa. U slučaju razvoja šoka često je potrebno i uvođenje vazopresora te liječenje u jedinici intenzivne medicine. Ako se otkrije opstrukcija mokraćnog sustava, mora se pravovremeno riješiti putem drenaže ili kirurškog zahvata. Cjelokupno liječenje zahtijeva multidisciplinarni pristup i stalno praćenje vitalnih funkcija.

Prognoza urosepse ovisi o brzini postavljanja dijagnoze i započinjanju liječenja, kao i o dobi bolesnika i prisutnosti pridruženih bolesti. Unatoč današnjim terapijskim mogućnostima, smrtnost urosepse ostaje visoka, osobito kod bolesnika koji razviju septički šok ili višestruko zatajenje organa.

Tablica 4. Preporuke za parenteralno antimikrobno empirijsko liječenje urosepse

Antibiotska terapija	Dnevna doza	Dužina trajanja terapije
Cefotaksim	3 x 2 g	7 – 10 dana
Ceftazidim	3 x 1-2 g	Duža primjena kod sporog kliničkog odgovora
Ceftrikson	1 x 1 - 2 g	
Cefepim	2 x 2 g	
Piperacilin/tazobaktam	3 x 4,5 g	
Ceftolozane/tazobaktam	3 x 1,5 g	
Ceftazidim/ avibactam	3 x 2,5, g	
Gentamicin	1 x 5 mg/kg	
Amikacin	1 x 15 mg/kg	
Ertapenem	4 x 1 g	
Imipinem/cilastatin	3 x 0,5 g	
Meropenem	3 x 1g	

Prilagođeno prema ref 1.

2. Posebne kliničke situacije

Neki bolesnici imaju povećan rizik od razvoja kompliciranih infekcija mokraćnog sustava. Ove situacije mogu dovesti do težih oblika bolesti, dužeg trajanja infekcije ili većih komplikacija. Povećani rizik obično je rezultat osnovnih bolesti, specifičnih fizioloških stanja ili medicinskih intervencija koje mogu narušiti obranu organizma od infekcija. Četiri najvažnije skupine bolesnika s povišenim rizikom od kompliciranih UTI uključuju trudnice, starije osobe, bolesnike s mokraćnim kateterima i imunokompromitirane bolesnike.

2.1. Trudnice

Infekcije mokraćnog sustava tijekom trudnoće predstavljaju poseban izazov zbog potencijalnih rizika za majku i dijete. Tijekom trudnoće, fiziološke promjene, poput povećanja volumena krvi i promjena u mokraćnim putevima (uključujući proširenje uretera i smanjenje motiliteta mokraćnog sustava), mogu povećati sklonost infekcijama. Najveći rizik koji infekcija mokraćnog sustava predstavlja za trudnicu je razvoj akutne upale bubrega, što može dovesti

do ozbiljnih komplikacija kao što su prijevremeni porod, niska porođajna težina djeteta, preeklampsija, a u težim slučajevima i sepse. Zbog tih ozbiljnih komplikacija, bakterijurijs, čak i kada je asimptomatska, najčešće se liječi antibioticima. Međutim, važno je napomenuti da iako se antibiotici rutinski koriste u liječenju asimptomatske bakteriurije tijekom trudnoće zbog zaštite majke i fetusa, mnoge studije koje podupiru ovu praksu potiču iz razdoblja od 60-ih do 80-ih godina prošlog stoljeća, a kvaliteta dokaza je često niska do vrlo niska. Dijagnostički i terapijski postupnici kao i pristup medicinskim uslugama, značajno su se promijenili u međuvremenu, zbog čega je važno pažljivo razmotriti individualni pristup liječenju. Iako se liječenje antibiotikom obično smatra korisnim zbog smanjenja rizika od pijelonefritisa i drugih komplikacija, potrebno je daljnje istraživanje novijih, kvalitetnijih studija kako bi se potvrdila dugoročna učinkovitost i sigurnost ovih tretmana. Redovito praćenje UK tijekom trudnoće, osobito u trećem tromjesečju, ključno je za pravovremeno otkrivanje mogućih infekcija i sprječavanje njihovih negativnih posljedica.

2.2. Stariji bolesnici

Starije osobe, koje smo već ranije spomenuli, često imaju atipičnu kliničku sliku infekcija mokraćnog sustava, što može otežati pravovremenu dijagnozu. Klasični simptomi, kao što su bolno mokrenje, učestalo mokrenje i bol u donjem dijelu trbuha, mogu biti odsutni ili zamaskirani. Umjesto toga, kod starijih bolesnika infekcija može uzrokovati **zbunjenost, delirij, opću slabost** ili čak **padove**. Ovi nespecifični simptomi često se pogrešno pripisuju drugim uzrocima, poput dehidracije ili demencije, zbog čega infekcija može ostati neprepoznata. Dodatni izazov u starijoj dobi je smanjena funkcija imunskog sustava, što može otežati liječenje infekcija, čineći ih sklonijima težim oblicima bolesti. Također, pridružene bolesti poput šećerne bolesti, hipertenzije ili bolesti srca često su prisutni, što može komplicirati tijek infekcija mokraćnog sustava. Prvi simptomi infekcije mokraćnog sustava u starijih osoba, poput promjena u mentalnom statusu, zahtijevaju brzu i temeljitu analizu uključujući analize mokraće i UK kako bi se izbjegle ozbiljne komplikacije.

2.3. Bolesnici s mokraćnim kateterima

Mokraćnim kateterima često su izloženi bolesnici koji su hospitalizirani ili imaju neurološke bolesti koje ometaju mokrenje. **Kronična kolonizacija** bakterijama u bolesnika s kateterima u mokraćnom sustavu vrlo je česta i može dovesti do razvoja infekcija mokraćnog sustava. Razlikovanje između **kolonizacije** i prave **infekcije** ključno je za odabir odgovarajuće terapije. Kolonizacija se definira kao prisutnost bakterija u mokraći bez simptoma infekcije, dok infekcija uključuje kliničke simptome kao što su vrućica, bolno mokrenje ili bol u donjem dijelu trbuha. Kod bolesnika s kateterima, **uretralni kateter** može postati izvor infekcije zbog prodora bakterija u mokraćni sustav. Ovi bolesnici obično zahtijevaju redovito praćenje i promjenu katetera. Ako se infekcija razvije, važno je odabrati odgovarajući antibiotik prema nalazu UK a liječenje treba biti ciljano i pravovremeno kako bi se spriječile teže komplikacije poput bakterijemije i sepse.

2.4. Imunokompromitirani bolesnici

Osobe s oslabljenim imunosnim sustavom, uključujući bolesnike sa šećernom bolesti, transplantirane i onkološke bolesnike, skloni su težim oblicima infekcija mokraćnog sustava. Oslabljani odgovor imunološkog sustava navedenih bolesnika može značajno usporiti ili ometati tijekom liječenja, čineći infekcije otpornijima na standardnu terapiju i povećavajući rizik od ozbiljnih komplikacija, poput bakterijemije i sepse.

Šećerna bolest je jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj infekcija mokraćnog sustava, jer hiperglikemija smanjuje sposobnost imunološkog sustava da učinkovito odgovori na patogene. Hiperglikemija može stvoriti glikozuriju, što stvara povoljan okoliš za rast bakterija, dok smanjena funkcija leukocita ometa obranu organizma od infekcija. Infekcije mokraćnog sustava kod dijabetičkih bolesnika često napreduju brže, uz mogućnost razvoja sistemskih infekcija, uključujući vrućicu, leukocitozu i hipotenziju. U takvim slučajevima, infekcije mogu biti rezistentne na standardne antibiotske terapije, te zahtijevaju ciljanu terapiju temelju urinarnih kultura i antibiograma.

Transplantirani bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju izloženi su povećanom riziku od infekcija mokraćnog sustava zbog suzbijanja obrambenih mehanizama organizma. Imunosupresija smanjuje broj funkcionalnih T-limfocita, koji su ključni za borbu protiv bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija. U transplantiranih bolesnika, infekcije mokraćnog sustava mogu se brzo širiti, uz mogućnost razvoja bakterijemije, sepse i infekcija gornjih mokraćnih putova. Zbog oslabljene imunološke reakcije, infekcije se mogu javiti bez tipičnih simptoma, što otežava njihovo pravovremeno prepoznavanje i liječenje.

Onkološki bolesnici, osobito oni koji su podvrgnuti citotoksičnoj kemoterapiji, izloženi su većem riziku od infekcija mokraćnog sustava zbog neutropenije što ih čini podložnijima bakterijskim i gljivičnim infekcijama. Kemo- i radioterapija mogu uzrokovati slabljenje sluznice mokraćnog sustava, što olakšava kolonizaciju i prodiranje patogena. Kod navedenih bolesnika, infekcije mokraćnog sustava mogu se manifestirati s atipičnim simptomima, čime se dijagnoza i liječenje dodatno kompliciraju. Terapija treba biti pravovremena, a izbor antibiotika temeljen na rezultatima urinarnog pregleda i antibiograma.

Za sve ove navedene bolesnike liječenje infekcija mokraćnog sustava mora biti brzo i personalizirano, uz pravovremenu primjenu antibiotika i antimikotika prema specifičnostima patogena i osjetljivosti. U težim slučajevima, hospitalizacija i primjena intravenoznih antibiotika, uz praćenje i kontrolu vitalnih funkcija, neophodna je kako bi se spriječile teške komplikacije poput septičkog šoka ili multiorganskog zatajenja.

3. Dijagnostički postupci

Dijagnostika infekcija mokraćnog sustava temelji se na kombinaciji kliničke slike, laboratorijskih nalaza i u određenim slučajevima, slikovnih pretraga. To omogućava pravovremenu dijagnozu i odgovarajuće liječenje kako bi se spriječile komplikacije.

3.1. Anamneza i fizikalni pregled

Anamneza i detaljan fizikalni pregled ključni su za početnu procjenu stanja bolesnika. Dijagnostika infekcije urinarnog sustava temelji se na pažljivoj analizi kliničke slike bolesnika, uz kombinaciju fizikalnog pregleda i laboratorijskih nalaza. Klinička sumnja na infekciju urinarnog sustava treba biti postavljena uzimajući u obzir nekoliko ključnih čimbenika, uključujući trajanje i karakter simptoma, prisutnost sistemskih znakova, povijest prethodnih infekcija te rizične čimbenike.

3.1.1. Trajanje i karakter simptoma

Važno je dobiti precizne informacije o trajanju i prirodi simptoma. Učestalo mokrenje, bolno mokrenje i bol u donjem dijelu trbuha mogu ukazivati na infekciju mokraćnog sustava. Kada se bol lokalizira u donjem dijelu trbuha, to često ukazuje na cistitis, dok bol u leđima može ukazivati na akutnu upalu bubrega. Ako su simptomi prisutni duže vrijeme, može se pretpostaviti da se infekcija proširila ili postala kronična.

Povišena temperatura, zajedno s općim simptomima poput umora, slabosti, mučnine ili povraćanja, može biti znak akutne upale bubrega, a u težim slučajevima može ukazivati na bakterijemiju. Sistemski simptomi poput zimice također mogu upućivati na ozbiljnu infekciju, pa je važno obratiti pažnju na njihovu prisutnost i intenzitet. Anamneza bolesnika, koja uključuje podatke o prethodnim infekcijama mokraćnog sustava, ključna je za postavljanje dijagnoze. Recidivi infekcija mogu ukazivati na povećani rizik za komplikacije, kao što su infekcije izazvane specifičnim bakterijama ili strukturalni problemi mokraćnog sustava, poput opstrukcija. Ako je bolesnik imao učestale infekcije u prošlosti, to može upućivati na potrebu za daljnjom obradom i specifičnim terapijskim pristupom.

3.2. Laboratorijske pretrage i analiza mokraće

Laboratorijske pretrage neophodne su za potvrdu dijagnoze, identifikaciju uzročnika infekcije te odabir odgovarajuće terapije, no najvažnije je prvo učiniti rutinsku analizu mokraće.

Fizikalno-kemijski pregled mokraće i sediment su dva različita dijagnostička testa koji se koriste za procjenu stanja mokraćnog sustava i općeg zdravlja pacijenta, ali se temelje na različitim metodama i analizama.

Sediment mokraće odnosi se na čestice koje se nalaze u mokraći, a koje se mogu otkriti nakon što se mokraća centrifugira. Ovaj test se koristi za analizu čestica u mokraći, koje mogu

uključivati L, Er, bakterije, kristale epitelnih stanica i sl. Glavni cilj sedimentnog pregleda je otkriti prisutnost abnormalnih čestica u mokraći, što može ukazivati na upalu, infekciju, oštećenje ili bolesti mokraćnog sustava i bubrega. Fizikalno-kemijski pregled mokraće uključuje različite testove koji procjenjuju fizikalna i kemijska svojstva mokraće, a obuhvaća analizu boje, mirisa, specifične težine, pH i sl. Fizikalno-kemijski pregled mokraće često se provodi pomoću test traka koje omogućuju brzu analizu gore navedenih pokazatelja. Sediment je korisniji za dijagnozu bolesti mokraćnog sustava i bubrega, dok fizikalno-kemijski pregled pomaže u otkrivanju metaboličkih poremećaja, infekcija i stanja poput dehidracije ili dijabetesa. Oba testa, sediment mokraće i fizikalno-kemijski pregled, koriste se zajedno u dijagnostičkoj procjeni stanja mokraćnog sustava, jer svaki test pruža različite informacije o potencijalnim problemima.

3.2.1. Fizikalno-kemijski pregled mokraće

Uvijek je potrebno napraviti fizikalno-kemijski pregled mokraće jer nam pruža važan uvid u biokemijske procese u tijelu i može ukazivati na različite bolesti ili stanja. Svaka od sastavnica mokraće može nositi specifične informacije o bolesniku.

Glukoza, bilirubin, ketoni, urobilinogen ne doprinose dijagnozi urinarne infekcije.

Proteini: *Normalno:* < 0,3 g/L. Test trakom za mokraću detektira se samo prisutnost albumina, dok druge vrste proteina mogu ostati neprepoznate. Povišeni proteini u mokraći mogu ukazivati na bubrežnu disfunkciju, glomerulonefritis, nefrotski sindrom ili bubrežnu infekciju.

Konverzije	za	vrijednosti	proteinurije	u	g/L:
• Trag	proteinurije	(10-30	mg/dL)	=	0,1-0,3 g/L
• 1+	(Otprilike	30	mg/dL)	=	0,3 g/L
• 2+	(Otprilike	100	mg/dL)	=	1 g/L
• 3+	(Otprilike	300	mg/dL)	=	3 g/L
• 4+ (1000 mg/dL ili više) = 10 g/L ili više					

Ove vrijednosti omogućuju kvantifikaciju proteinurije prema test trakom za mokraću, gdje svaki "+" označava određeni opseg koncentracije proteina u mokraći.

Nitriti: *Normalno: Negativno.* Testiranje na nitrite je osjetljivo, ali nije specifično za otkrivanje urinarnih infekcija. Normalno, nitriti se ne detektiraju u mokraći. Urinarni nitrati se bakterijama u mokraći pretvaraju u nitrite. Pozitivan rezultat na nitrite znači da su prisutne bakterije koje mogu izvršiti ovu konverziju (npr. *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*) u mokraćnom sustavu. Međutim, neke bakterije nisu sposobne pretvoriti nitrati u nitrite (npr. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*), i one mogu biti prisutne u mokraćnom sustavu unatoč negativnom testu. Stoga, pozitivan rezultat na nitrite sugerira na urinarnu infekciju (obično uzrokovanu *Enterobacteriaceae*), ali negativan rezultat ne isključuje urinarnu infekciju.

Leukociti: *Normalno:* < 15 x10⁶/L. Povišeni broj leukocita u mokraći (leukociturija) ukazuje na upalu ili infekciju mokraćnog sustava, poput cistitisa ili akutne upale bubrega. Leukociti sadrže

enzim poznat kao leukocitna esteraza, koji se oslobađa kada leukociti podlegnu lizi. Normalno, u mokraći je prisutan premali broj leukocita da bi test bio pozitivan. Međutim, kada broj leukocita u mokraći poraste, rezultat postaje pozitivan. Pozitivan test na leukocitnu esterazu ukazuje na piuriju (prisutnost leukocita u mokraći). Piurija obično ukazuje na infekciju urinarnog sustava. Sterilna piurija može biti prisutna kod analgetske nefropatije i urinarnih infekcija uzrokovanih organizmima koji ne rastu prema standardnim kulturama. Naime, u nekim slučajevima infekcija mokraćnog sustava može biti uzrokovana bakterijama koje su teško ili nemoguće kultivirati pomoću standardnih laboratorijskih metoda, poput *Mycobacterium tuberculosis* *Chlamydia trachomatis* ili neki sojevi anaerobnih bakterija. U takvim situacijama, iako leukociti mogu biti prisutni u mokraći zbog infekcije, bakterije neće biti detektirane u standardnim UK-a.

Eritrociti: *Normalno:* $< 25 \times 10^6/L$. Prisutnost eritrocita u mokraći (hematurija) može ukazivati na krvarenje u mokraćnom sustavu. Mogući uzroci uključuju infekcije, kamence, tumore, traume ili bubrežne bolesti. Test traka za mokraću za krv detektira peroksidaznu aktivnost eritrocita. Ako je prisutno više od 3 eritrocita, rezultat testa trakom za mokraću bit će pozitivan na krv. Pozitivan rezultat na krv u testu trakom može ukazivati na hematuriju, hemoglobinuriju, mioglobinuriju, lažno pozitivne rezultate ili kontaminaciju. Lažno pozitivni rezultati mogu se vidjeti u slučaju alkalne mokraće (pH > 9), sjemena u mokraći ili mokraće kontaminirane oksidacijskim sredstvima koja se koriste za čišćenje perineuma. Također, treba imati na umu da pozitivni rezultati mogu značiti kontaminaciju krvlju iz izvora koji nije mokraćni, poput hemoroida ili vaginalnog krvarenja. Općenito, bistru supernatantnu i crvenu sedimentnu mokraću uzrokuje hematurija. Crveni supernatant koji je *heme* pozitivan na testu trakom ukazuje na hemoglobinuriju ili mioglobinuriju. Crveni supernatant koji je *heme* negativan na testu trakom može biti uzrokovan ciklom, bojama za hranu, porfirijom, hidroksokobalaminom, fenazopiridinom ili različitim lijekovima. Dodatno, ako test traka za mokraću daje pozitivan rezultat za krv, a mikroskopski pregled mokraće pokazuje E u sedimentu, hematurija je potvrđena. Ako je rezultat testa trakom pozitivan za krv, ali nema E u sedimentu mokraće, to ukazuje na mioglobinuriju (uzrokovanu rabdomiolizom ili mioglobinurijskom bubrežnom insuficijencijom) ili hemoglobinuriju (uzrokovanu infekcijama kao što su *Plasmodium falciparum* ili *Clostridium welchii*), reakcijama povezanim s transfuzijama ili paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom.

Izgled: *Normalno: Bistar.* Zamućena mokraća može ukazivati na prisutnost leukocita, bakterija, proteina ili kristala u mokraći. Obično se javlja kod infekcija mokraćnog sustava ili drugih bubrežnih problema.

Boja: *Normalno: Žuta.* Boja mokraće može varirati od svijetle do tamne žute, ovisno o koncentraciji ureje. Tamnija boja može ukazivati na dehidraciju ili hematuriju, dok previše svijetla mokraća može biti znak prekomjernog unosa tekućine

Specifična težina: *Normalno: 1,002 - 1,030 kg/L.* Specifična težina mokraće ukazuje na njezinu koncentraciju, odnosno sposobnost bubrega da koncentrira mokraću. Specifična težina također može poslužiti kao gruba procjena osmolariteta mokraće. Za svaki porast specifične težine za 0,001 iznad 1, osmolaritet mokraće se povećava za otprilike 30-35 mOsmol/kg. Na

primjer, specifična težina mokraće od 1,010 obično odgovara osmolaritetu mokraće od oko 300-350 mOsmol/kg. Međutim, u prisutnosti tvari kao što su glukoza i radiokontrastna sredstva, specifična težina je povišena više nego osmolaritet mokraće. Povišena specifična težina može ukazivati na dehidraciju ili visoku koncentraciju ureje, dok niska specifična težina može ukazivati na bubrežnu disfunkciju ili prekomjernu konzumaciju tekućine. Specifična težina, iako često odražava status hidratacije, može biti netočna. Niska specifična težina javlja se u bolesnika s oštećenom sposobnošću koncentriranja mokraće (npr. dijabetes insipidus, nefropatija srpastih stanica, akutna tubularna nekroza). Specifična težina od 1,003 ili manje ukazuje na maksimalno razrijeđenu mokraću. Osim toga, niske vrijednosti mogu se pojaviti zbog šećera, ureje ili alkalnih urata. Visoke vrijednosti mogu biti posljedica značajnih količina proteina ili keto kiselina.

pH: *Normalno stanje: 5,0 - 9,0.* pH mokraće može biti kiseo (manje od 7), neutralan (oko 7) ili alkalni (više od 7), no u većini pojedinaca, pH mokraće obično je niži, što ukazuje na blago kiselo okoliš. Kisela mokraća može biti uzrokovana dehidracijom, prekomjernom konzumacijom proteina ili gihtom, dok alkalna mokraća može ukazivati na infekciju mokraćnog sustava ili povećanu konzumaciju voća i povrća.

3.2.2. Sediment mokraće

Pregled sedimenta mokraće uključuje analizu različitih sastavnica mokraće, koje mogu ukazivati na različite bolesti i stanja mokraćnog sustava. Sastavnice sedimenta mokraće koje se obično analiziraju i njihova značenja su:

Eritrociti: Povišen broj eritrocita u mokraći može ukazivati na oštećenje ili iritaciju u mokraćnom sustavu. Može biti uzrokovan infekcijama, kamencima, tumorima ili ozljedama mokraćnog sustava.

Leukociti: Povišen broj leukocita u mokraći obično ukazuje na upalu ili infekciju mokraćnog sustava.

Cilindri: Cilindri su oblikovani iz proteina ili stanica koje se nakupljaju u bubrežnim tubulima. Mogu biti prisutni različiti tipovi cilindara kao što su npr. Hijalinske cilindri mogu se vidjeti u zdravih osoba i relativno su nespecifični. Mogu biti povećani nakon napornog fizičkog napora. Često se viđaju u malim količinama koncentrirane mokraće ili s terapijom diureticima. Ostale vrste cilindara obično nisu prisutni i ukazuju na bubrežnu bolest. Eritrocitni cilindri ukazuju na ozbiljnu upalu ili glomerulonefritis, leukocitni cilindri mogu ukazivati na akutnu upalu bubrega, a granulirani cilindri obično ukazuju na ozbiljan bubrežni poremećaj ili oštećenje bubrežnih tubula.

Gljivice: Prisutnost gljivica, u mokraći ukazuje na gljivičnu infekciju mokraćnog sustava. To je češće kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom (npr. šećerna bolest, imunosupresija).

Bakterije: Normalno, mokraća bi trebala biti sterilna. Prisustvo bakterija u mokraći gotovo uvijek ukazuje na infekciju mokraćnog sustava.

Sluz: Sluz u mokraći obično ukazuje na iritaciju ili upalu mokraćnog sustava. Može biti prisutna kod infekcija, bubrežnih kamenaca ili drugih poremećaja u mokraćnom sustavu.

4. Slikovne pretrage

Slikovne pretrage igraju ključnu ulogu u dijagnozi i praćenju infekcija mokraćnog sustava jer omogućuju vizualizaciju anatomske i funkcionalne promjene u mokraćnom sustavu. Ove pretrage mogu pomoći u prepoznavanju komplikacija koje mogu nastati uslijed infekcija, kao što su opstrukcije, kamenci, hidronefroza ili apscesi, te omogućuju planiranje odgovarajuće terapije.

4.1. Ultrazvuk mokraćnog sustava

Ultrazvuk je neinvazivna i široko dostupna metoda za procjenu mokraćnog sustava i najčešće se koristi kao prvi korak u dijagnostici, jer pruža brz uvid u stanje bubrega, mokraćnog mjehura i mokraćnog sustava.

Indikacije:

Recidivirajuće infekcije mokraćnog sustava: Ako bolesnik ima ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava, ultrazvuk može pomoći u otkrivanju strukturnih problema koji mogu biti uzrok čestih infekcija. Ultrazvuk može pokazati prisutnost kamenaca, opstrukcija ili hidronefrozu.

Sumnja na opstrukciju mokraćnog sustava: Opstrukcija u mokraćnim putevima može uzrokovati povećanje tlaka unutar mokraćnog sustava, što može povećati rizik od infekcija i oštetiti bubrege.

Pijelonefritis: U slučajevima teže infekcije, poput akutne upale bubrega ultrazvuk može pokazati promjene u strukturi bubrega, kao što su povećanje ili zastoje promjene bubrega, zadebljanje bubrežnog parenhima ili prisutnost apscesa. Ove promjene mogu biti znak ozbiljnije infekcije koja zahtijeva hitno liječenje.

4.2. Kompjutorizirana tomografija mokraćnog sustava

Kompjuterska tomografija može pružiti detaljnije informacije o strukturi mokraćnog sustava u odnosu na ultrazvuk jer omogućuje bolju vizualizaciju kamenaca, tumora, apscesa, ožiljaka ili drugih poremećaja. .

Indikacije za CT mokraćnog sustava:

Sumnja na kamen u mokraćnom sustavu: CT je izuzetno koristan za dijagnosticiranje bubrežnih kamenaca ili kamenaca u mokraćnim putevima. Uz visoku osjetljivost za otkrivanje kamenaca, CT može pokazati njihovu veličinu, oblik i precizno mjesto, što je ključno za daljnje liječenje, bilo da se radi o kirurškoj intervenciji ili liječenju lijekovima.

Prema preporukama Europskog udruženja urologije (engl. *European Society of Urology, EAU*), CT je neophodno ako bolesnik ima temperaturu ili je riječ o jedinom funkcionalnom bubregu, ili kada je dijagnoza nejasna. Naime, nakon što ultrazvuk pokaže sumnju na kamenac u bolesnika s akutnom boli u leđima, kao sljedeći korak preporučuje se nativni CT (bez kontrasta) za potvrdu dijagnoze, jer je značajno precizniji od ultrazvuka. Ultrazvuk je alternativa CT-u i ne izlaže ljude zračenju. Međutim, ultrazvuk, u usporedbi s CT-om, češće propušta male kamence (osobito kada se nalaze u mokraćovodu), točnu lokaciju blokade mokraćnog sustava i druge ozbiljne poremećaje koji uzrokuju simptome.

Apscesi ili druge komplikacije infekcija: Ako se sumnja na razvoj apscesa u bubregu ili mokraćnim putevima, CT može pokazati prisutnost gnojnih nakupina, te omogućiti preciznu lokalizaciju i procjenu veličine apscesa. Ova metoda također pomaže u planiranju liječenja, kao što je drenaža apscesa ili daljnja antibiotska terapija.

Detaljna procjena komplikacija: U slučajevima složenih ili nejasnih dijagnoza, kao što su recidivirajuće infekcije ili sumnja na ozbiljne komplikacije, CT može pružiti jasniju sliku u odnosu na ultrazvuk i omogućiti preciznu dijagnozu.

4.3. Magnetna rezonancija (MR)

MR je još jedna slikovna metoda koja se koristi u procjeni mokraćnog sustava, iako nije često primjenjivana za rutinsku dijagnozu infekcija mokraćnog sustava i nije dio hitne obrade bolesnika. te se stoga koristi u specifičnim slučajevima, poput sumnje na tumore, vaskularne abnormalnosti ili bolesti koje utječu na meka tkiva.

4.4. Cistoskopija

Cistoskopija je invazivna dijagnostička metoda koja omogućuje vizualni uvid u unutrašnjost mokraćnog mjehura, mokraćnih puteva i uretre pomoću cistoscopa. Cistoskopija se ne koristi rutinski za dijagnosticiranje **UTI-ja i najčešće se ne izvodi u hitnoj službi** osim u specifičnim situacijama, osobito kada postoji sumnja na komplikacije ili kada infekcije postanu kronične i recidivirajuće.

Indikacije za cistoskopiju:

Ponavljajuće ili kronične infekcije mokraćnog sustava: U bolesnika s čestim ili dugotrajnim infekcijama mokraćnog sustava koje ne reagiraju na standardno liječenje, cistoskopija može pomoći u identifikaciji strukturnih problema, kao što su suženje mokraćne cijevi, tumori, kamenci u mokraćnom mjehuru ili anomalije u anatomiji mokraćnog sustava koje mogu pridonositi ponovnim infekcijama.

Sumnja na opstrukciju mokraćnog sustava: Ako se infekcije mokraćnog sustava pojavljuju zbog opstrukcije, cistoskopija može pomoći u otkrivanju mjesta opstrukcije. Na primjer, suženje uretre, ili tumori mogu ometati normalan protok mokraće, što povećava rizik od infekcija.

Sumnja na strani predmet u mokraćnom sustavu: Ako postoji sumnja na prisutnost stranog tijela u mokraćnom mjehuru ili mokraćnim putevima (npr. kamen u mjehuru, kateter koji uzrokuje infekcije), cistoskopija omogućuje preciznu vizualizaciju i, ako je potrebno, uklanjanje stranog predmeta.

Sumnja na tumorsku ili malignu leziju: Cistoskopija se koristi kako bi se procijenili potencijalni tumori ili patološke promjene u mokraćnom mjehuru ili uretri koje mogu biti uzrok ponovljenih infekcija. Tumori mogu izazvati opstrukciju i smanjiti sposobnost mokraćnog sustava da se pravilno prazni, što dovodi do infekcija.

5. Zaključak

Infekcije mokraćnog sustava predstavljaju značajan klinički entitet u svakodnevnom radu hitne medicinske službi. One obuhvaćaju spektar bolesti od nekomplikiranih cistitisa do teških oblika poput pijelonefritisa i urosepse, koji zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju. Pravovremena dijagnostika, koja uključuje laboratorijske pretrage (urinokultura, krvne pretrage, prokalcitonin, krvna slika) te slikovne metode (ultrazvuk mokraćnog sustava, CT), ključna je za rano prepoznavanje težih infekcija i potencijalnih komplikacija poput opstruktivne uropatije. Liječenje se temelji na primjeni odgovarajuće empirijske antimikrobne terapije, uz kasniju prilagodbu prema nalazima mikrobiološke obrade. U težim slučajevima potrebna je intenzivna potporna terapija, uključujući nadoknadu volumena, primjenu vazopresora i kirurške intervencije ako je prisutna opstrukcija. Brzo prepoznavanje visokorizičnih bolesnika, posebno onih s pridruženim bolestima, bolesnike starije životne dobi ili imunokompromitirane bolesnike ključno je za smanjenje smrtnosti i morbiditeta povezanih s infekcijama mokraćnog sustava. U hitnoj službi nužan je sustavan pristup, koji uključuje kliničku procijenu, laboratorijsku i slikovnu dijagnostiku te rano započinjanje liječenja s ciljem optimizacije ishoda liječenja.

Literatura

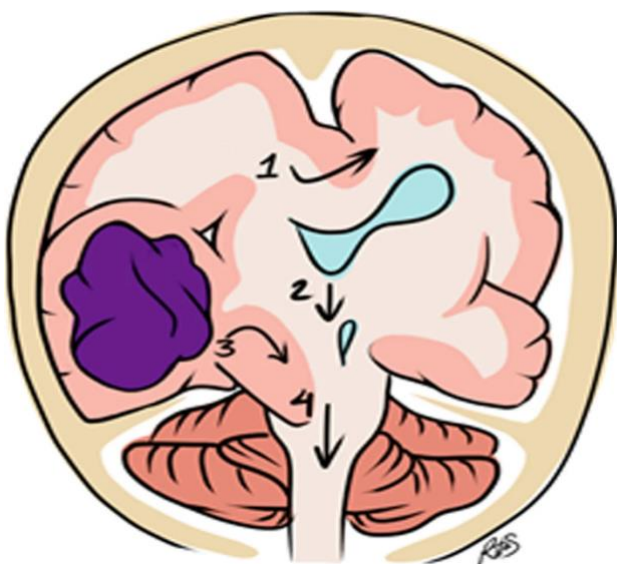
1. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol*. 2024 Jul;86(1):27-41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
2. Wagenlehner FME, Bjerkklund Johansen TE, Cai T, Köves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol*. 2020 Oct;17(10):586-600. doi: 10.1038/s41585-020-0362-4.
3. Gomila A, Carratalà J, Eliakim-Raz N, Shaw E, Tebé C, Wolkewitz M et al. RESCUING Study Group and Study Sites. Clinical outcomes of hospitalised patients with catheter-associated urinary tract infection in countries with a high rate of multidrug-resistance: the COMBACTE-MAGNET RESCUING study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Dec 3;8:198. doi: 10.1186/s13756-019-0656-6.
4. Bonkat G, Wagenlehner F, Cai T, Geerlings S, Medina-Polo J, Köves B et al. Classification of Urinary Tract Infections in 2025: Moving Beyond Uncomplicated and Complicated. *Eur Urol Open Sci*. 2025;75:44-47. doi:10.1016/j.euros.2025.03.010.
5. Skolarikos A, Geraghty R, Somani B, Tailly T, Jung H, Neisius A. European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urolithiasis. *Eur Urol*. 2025 Jul;88(1):64–75. doi:10.1016/j.eururo.2025.03.011.

INFEKCIJE SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

Marija Santini, Lorna Stemberger Marić

1. Uvod

Infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS) su često teške i po život opasne. Odgađanje adekvatne terapije za više od sat vremena za pacijenta može značiti smrtni ishod ili gubitak normalnog psiho-fizičkog funkcioniranja. Zbog toga se infekcije središnjeg živčanog sustava smatraju hitnim stanjima. Rano prepoznavanje rizičnih čimbenika (dob, stanja imunosupresije), kliničkih znakova i simptoma te rana dijagnostika i terapija, ključni su za uspješno liječenje i izbjegavanje nepovoljnih ishoda. Mnoge infekcije SŽS-a su preventable zahvaljujući učinkovitim cjepivima. Međutim, njihova primjena je još uvijek nedostatna usprkos dugogodišnjim povoljnim iskustvima.



Slika 1. Moždano uklještenje ili hernijacija – tipovi hernijacije: 1. subfalcina, 2. centralna transtentorijalna, 3. unkalna transtentorijalna, 4. hernijacija kroz foramen magnum (tonzilarna) – slika preuzeta iz Faraj CA, Snyder RI, McCutcheon IE. Intracranial emergencies in neurosurgical oncology: pathophysiology and clinical management. Emergency Cancer Care. 2022 Dec 13;1(1):13.

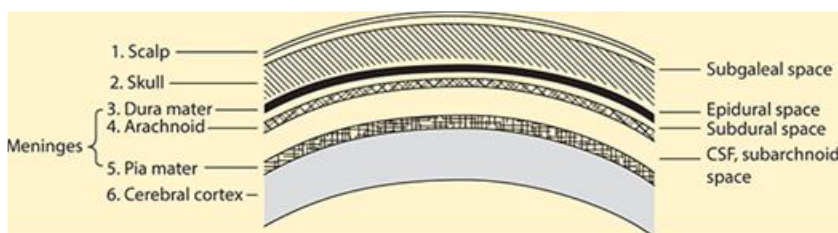
Razlozi zbog kojih su infekcije SŽS teške i potencijalno životno ugrožavajuće su sljedeći:

Mozak i kralješnična moždina se nalaze unutar koštanog okvira koji im ne dozvoljava širenje u slučaju upale i pratećeg edema. Moguć je pritisak na tkivo te uklještenje koje ima za posljedicu smrt kako je prikazano na Slici 1.

Parenhim mozga i kralješnične moždine te cerebrospinalni likvor (CSL) u normalnim okolnostima imaju limitiran broj imunoloških stanica i molekula potrebnih za obranu od infekcija. Stoga se u slučaju infekcije imunološke stanice, citokini, kemokini i imunoglobulini regrutiraju iz krvi za što je potrebno vrijeme tijekom kojeg se uzročnici nesmetano umnožavaju, a sam SŽS je nebranjen.

Veze između endotelnih stanica u SŽS su posebno nepropusne i čine takozvanu krvno-moždanu barijeru (KMB) koja u stanju bez infekcije sprječava prolazak patogena i toksina. Istodobno, KMB onemogućava i prolaz antimikrobnih lijekova i imunoglobulina. Kada se radi o upali, propusnost KMB se povećava. Ipak, samo ograničen broj antimikrobnih lijekova u maksimalnim dozama prodire u SŽS i postiže koncentracije potrebne za liječenje.

Već dugo postoji didaktička podjela na meningitis, encefalitis i meningoencefalitis koja sugerira anatomsku lokalizaciju upale (Slika 2.), glavne znakove i simptome, ali i uzročnike. Kod sindroma meningitisa dominira glavobolja uz opće simptome infekcije, a čest su uzrok enterovirusi, makar su moguće i bakterije i gljive. Kod encefalitisa dominira poremećaj svijesti i/ili fokalni neurološki ispadi uz opće simptome, čest uzrok su virusi, ali su moguće i bakterije te ostali uzročnici. Dok su kod meningoencefalitisa prisutni i glavobolja i poremećaj svijesti ili fokalni neurološki ispadi, čest uzrok su virusi, ali mogu biti i svi ostali uzročnici.



Source: Frederick S. Southwick: *Infectious Diseases: A Clinical Short Course*, 4e
Copyright © McGraw-Hill Education. All Rights, Reserved.

Slika 2. Mjesta na kojima se zbiva upala u središnjem živčanom sustavu.

Kako bi se smanjio pobol i postigli što bolji ishodi, liječnici trebaju biti upoznati s osnovama kliničke prezentacije, dijagnostike, liječenja i cijepljenja protiv uzročnika koji najčešće uzrokuju infekcije SŽS.

2. Dijagnostika infekcija u središnjem živčanom sustavu

Dijagnostički proces započinje temeljitom anamnezom i neurološkim statusom.

Ključni simptomi infekcija SŽS su sljedeći:

- U odraslih – glavobolja, povišena temperatura, fotofobija, ukočenost šije, promjene stanja svijesti, epileptički napadaji, fokalni neurološki ispadi.

- U djece i dojenčadi - razdražljivost, letargija, povraćanje, napadaji, ispupčena fontanela, hipotermija ili febrilitet, znakovi intrakranijalne hipertenzije.

Klinički znakovi koji ukazuju na infekciju u SŽS su navedeni u Tablici 1.

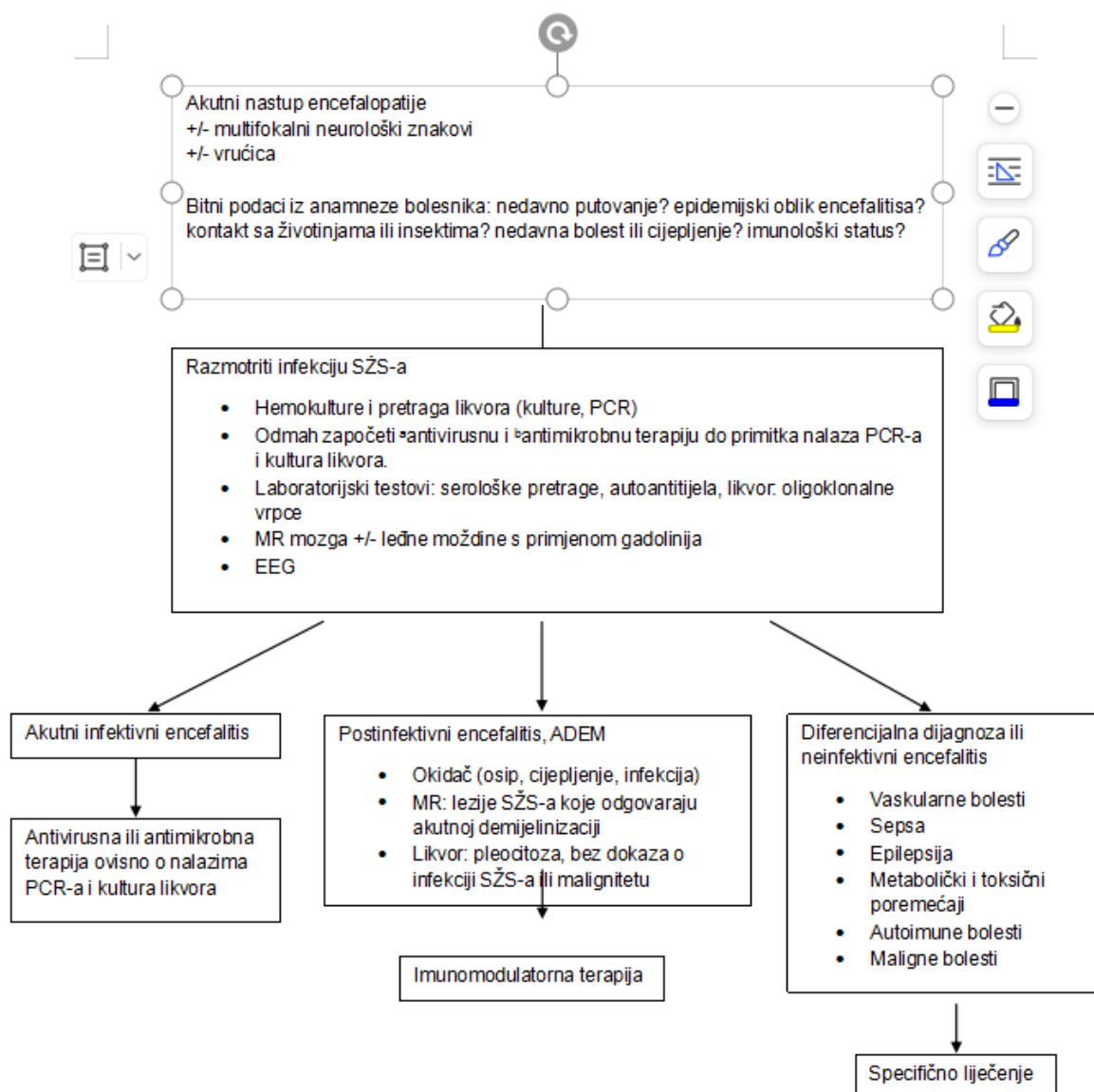
Tablica 1. Klinički znakovi koji ukazuju na infekciju u SŽS, način testiranja i interpretacija

Naziv znaka	Način testiranja	Pozitivan znak / interpretacija
Ukočenost šije	Bolesnik leži, ispitivač pokušava pasivno saviti glavu prema prsima	Nemogućnost ili bolnost pri fleksiji vrata zbog refleksnog spazma mišića
Brudzinski znak (gornji)	Pasivno flektiranje glave prema prsima dok bolesnik leži	Nevoljna fleksija koljena i kukova
Brudzinski znak (donji)	Fleksija jedne noge izaziva fleksiju druge noge	Fleksija kontralateralne noge
Kernigov znak	Savijanje noge u kuku pod 90° i pokušaj ispružanja koljena	Bol i otpor pri ekstenziji koljena, zbog istezanja upaljenih meninga
Tzv. "engl. head jolt test"	Brzo okretanje glave s jedne strane na drugu, oko 2–3 puta u sekundi (lijevo-desno)	Pojačanje glavobolje
Cushingov trijas	Hipertenzija (često izražena sistolno-dijastolička razlika („wide pulse pressure")+ Bradikardija + Nepravilno ili usporeno disanje (Cheyne–Stokesovo disanje, apneja ili ataktično disanje)	Povišen intrakranijski tlak - prijeteća hernijacija!
Ispupčenje fontanele (dojenče)	Promatranje prednje fontanele u mirnom stanju	Ispupčena, napeta fontanela ukazuje na povišeni intrakranijalni tlak
Letargija / razdražljivost (dojenče)	Kliničko promatranje reakcije djeteta na podražaj	Atipične promjene stanja svijesti mogu biti jedini znak meningealne iritacije u najmlađih

Neuobičajeni plač (dojenče)	Sluhom i ponašanjem prepoznatljiv „visoki“ ili „neutješan“ plač	Nespecifičan, ali često znak nelagode i neurološkog poremećaja
Hipotonija / hipertoniya (dojenče)	Pasivni pokreti udova i tonus u rukama/nogama	Promjene tonusa (smanjen ili povećan) mogu biti rani znak neuroinfekcije

Za dijagnostiku infekcija središnjeg živčanog sustava često se u kliničkom pregledu jako oslanjamo na tzv. meningealne znakove - klinički pokazatelji koji upućuju na nadražaj moždanih ovojnica (meninga), najčešće uslijed meningitisa. Oni nisu patognomonični, ali u kontekstu kliničke slike pomažu u postavljanju sumnje na meningealnu iritaciju, osobito kad su udruženi sa simptomima poput glavobolje, vrućice i promjene stanja svijesti. Meningealni znakovi mogu izostati kod dojenčadi, starijih i imunokompromitiranih osoba, pa njihov negativan nalaz ne isključuje meningitis.

Postupnik dijagnostičke obrade prikazan je na slici 3.

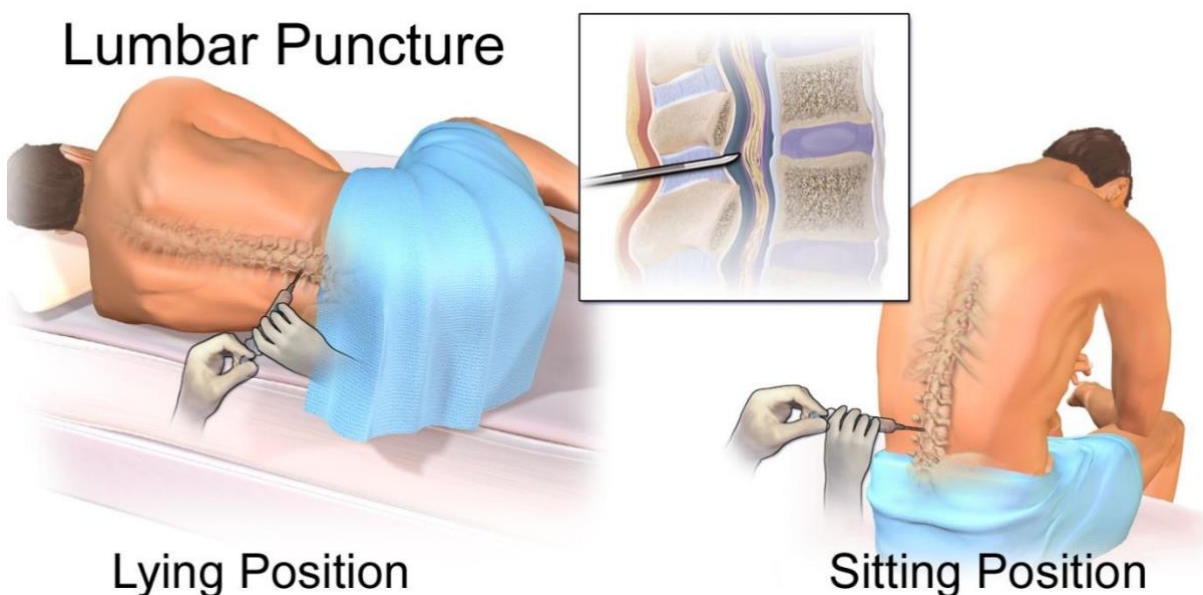


Slika 3. Dijagnostički algoritam obrade pacijenta sa sumnjom na infekciju SŽS. SŽS Središnji živčani sustav; CSL Cerebrospinalni likvor; PCR Lančana reakcija polimerazom; MR Magnetska rezonancija ^aAciklovir treba uvesti kod svih bolesnika sa sumnjom na encefalitis dok se čekaju rezultati dijagnostičkih pretraga. ^bOstale antimikrobne lijekove treba uvesti na temelju specifičnih epidemioloških i kliničkih čimbenika, uključujući antibiotsku terapiju za bakterijski meningitis kada je to indicirano.

Lumbalna punkcija (LP) je temeljni zahvat u dijagnostici kod sumnje na infekciju ili upalu u SŽS. Ona se provodi uvođenjem igle u subarahnoidalni prostor u lumbalnom području (L3-L5) ispod razine na kojoj se nalazi kralješnična moždina. Najčešće se kao anatomska lokalizacija uzima razina cristae iliacae te jedan intervertebralni prostor iznad i ispod ove razine.

Bolesnik može sjediti (ukoliko to njegovo kliničko stanje dozvoljava) ili ležati na boku ako se radi o teško bolesnoj i nepokretnoj osobi kao što je prikazano na Slici 4.

Lumbar Puncture



Slika 4. Položaj za lumbalnu punkciju

(Izvor <https://www.tamingthesru.com/blog/diagnostics/lumbar-puncture>)

Prilikom lumbalne punkcije potrebno je provoditi najvišu razinu antiseptike i asepsie (higijena ruku, nošenje sterilnih rukavica, priprema kože bolesnika u kojem se provodi zahvat kao kod uzimanja hemokultura, aseptičko uzimanje uzoraka kako bi se smanjila mogućnost kontaminacije).

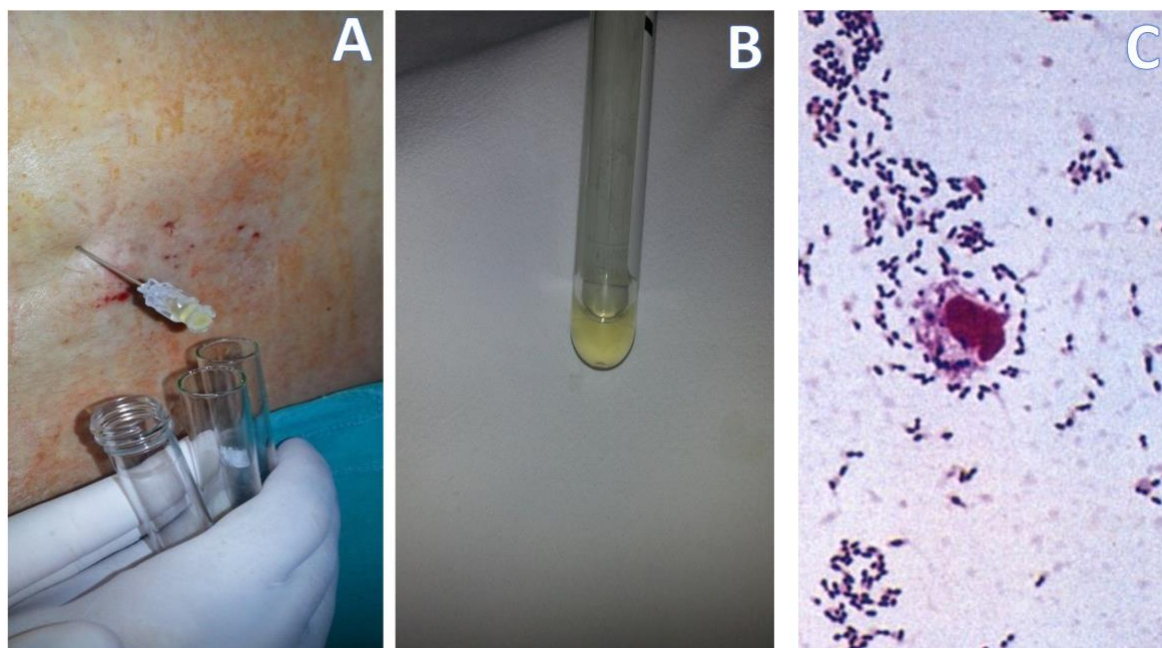
Postupnik kod izvođenja lumbalne punkcije naveden je u Tablici 2, a kontraindikacije u Tablici 3. Dobiveni cerebrospinalni likvor šalje se na pretrage kako je navedeno u Tablici 2. Makroskopski nalaz likvora može odmah ukazati na gnojan likvor, tj. na bakterijski meningitis. Primjer je prikazan na Slici 5.

Tablica 2. Koraci u izvođenju lumbalne punkcije

Korak	Opis
1. Indikacije i kontraindikacije	Provjeriti indikacije i isključiti kontraindikacije.
2. Informirani pristanak	Objasniti postupak bolesniku ili roditelju/skrbniku i pribaviti pisani pristanak (ako je potrebno).
3. Položaj bolesnika	Bolesnik leži na boku s koljenima privučenim prsima i bradom prema prsima („fetalni položaj“), ili sjedi nagnut prema naprijed. Kralježnica treba biti maksimalno savijena kako bi se razmaknuli intervertebralni prostori.
4. Identifikacija mjesta punkcije	Najčešće se bira intervertebralni prostor između L3–L4 ili L4–L5. Referentna točka: linija koja spaja vrhove ilijakalnih kostiju (crista iliaca posterior superior) prolazi kroz L4.
5. Aseptička priprema	Ruke oprati i staviti sterilne rukavice. Dezinfekcija kože (npr. 2% klorheksidin) i prekrivanje sterilnim pokrivačem
6. Anestezija	Lokalna infiltracija lidokainom (1–2%) u kožu i potkožno tkivo. Kod djece moguće primjena topikalnog anestetika ili sedacije (ovisno o dobi i suradljivosti).
7. Uvođenje igle	Lumbalna igla s mandrenom se uvodi paralelno s osovinom kralježnice u odabranom prostoru, obično pod blagim kutom prema pupku. Osjet „popuštanja“ (engl. <i>“pop”</i>) označava prolazak kroz duru. Mandren se uklanja i očekuje se izlazak likvora.
8. Mjerenje otvarajućeg tlaka	Ako je dostupno, priključuje se manometar kako bi se izmjerio tlak likvora u ležećem položaju.
9. Uzorkovanje CSL	Uzima se 1–4 epruvete redom (tipično 3–5 mL po epruveti): 1. Biokemija (glukoza, proteini); 2. Citologija; 3. Mikrobiologija (kultura, PCR); 4. Rezervne epruvete (npr. za serologiju ili dodatne analize)
10. Završetak postupka	Mandren se vraća u iglu prije vađenja. Mjesto uboda se zatvori sterilnim flasterom.
11. Praćenje bolesnika	Bolesnik ostaje u ležećem položaju barem 1–2 sata. Pratiti vitalne znakove i moguće komplikacije (glavobolja, neurološki ispadi, krvarenje).

Tablica 3. Stanja koja treba razmotriti kao potencijalne kontraindikacije (svakako ne apsolutne) za izvođenje lumbalne punkcije i potreba za neuroradiološkom obradom prije punkcije

Stanje	Opis	Neuroradiološka obrada prije LP?
Povišen intrakranijalni tlak	Klinički znaci: edem papile, poremećaj svijesti, bradikardija, hipertenzija	Da – rizik hernijacije
Fokalni neurološki ispadi	Hemipareza, afazija, poremećaji okularnog motiliteta, novi epileptički napadaji	Da
Nagli pad razine svijesti	GCS < 10, konfuzija, somnolencija bez jasnog uzroka	Da
Generalizirani napadaji	Novi epileptički napadaj bez poznate etiologije	Da
Imunokompromitiranost	HIV/AIDS, kemoterapija, transplantacija – veći rizik za atipične infekcije i intrakranijalne mase	Da
Koagulopatija ili antikoagulacija	INR > 1.5, trombociti < $50 \times 10^9/L$, terapija antikoagulansima	Ne dok se ne ispravi; LP odgoditi
Infekcija kože na mjestu uboda	Lokalni celulitis, apsces	Apsolutna kontraindikacija
Spinalna malformacija / operacija	Anamneza spinalne kirurgije	



Slika 5. Gnojan cerebrospinalni likvor – A prikupljanje likvora, B gnojan likvor, C sediment likvora obojan po Gramu, vidljivi gram-pozitivni diplokoki (izoliran *Streptococcus pneumoniae*) – fotografija Marija Santini

Tablica 4. Tipični likvorski nalazi kod najčešćih infekcija SŽS-a

Infekcija	Stanični sastav	Proteini	Glikorahija (glukoza u likvoru)	Tlak likvora	Dodatno
Bakterijski meningitis	Polimorfonukleari (PMN) ↑↑	↑↑ (1–5 g/L)	↓↓ (<2.2 mmol/L ili <40% seruma)	↑↑	Pozitivna kultura, Gram bojanje
Virusni meningitis/encefalitis	Limfociti ↑	Uredni ili blago ↑	Normalna ili blago ↓	Normalan ili blago ↑	PCR virusne DNA/RNA
Tuberkulozni meningitis	Limfociti ↑	↑↑ (>1 g/L)	↓ (često jako snižena)	↑	Pozitivan PCR, ponekad kazeozni sediment
Gljivični meningitis (<i>Cryptococcus</i>)	Limfociti ↑, ponekad miješano	↑	↓	↑	Indian ink, kriptokokni antigen
Neuroborelioza	Limfociti ↑	↑	Normalna	Normalan	Intratekalna sinteza IgG, AI > 1.5
Neurosifilis	Limfociti ↑	↑ (često umjereno)	Normalna ili blago ↓	Normalan	Pozitivan VDRL/FTA-ABS u likvoru
Parazitarne infekcije (npr. neurocisticerkoza)	Eozinofili (rijetko) ili limfociti	↑	Normalna ili ↓	Normalan ili ↑	Serologija, PCR
Fiziološki nalaz (normalan)	0–5 limfocita	0.15–0.45 g/L	2.2–3.9 mmol/L (60–70% serumske glukoze)	10–20 cmH ₂ O	Sterilan, bez patoloških nalaza

Tablica 5. Mikrobiološke pretrage CSL

Dijagnostička metoda	Opis / što detektira	Prednosti	Ograničenja
Gram-bojanje (mikroskopija)	Brza identifikacija bakterija u CSL	Brza metoda; može sugerirati etiologiju odmah	Niska osjetljivost kod virusnih uzročnika i nakon antibiotske terapije
Kultura (bakteriološka, gljivična)	Izolacija uzročnika na hranjivim podlogama	„Zlatni standard“ za bakterijske i gljivične infekcije	Traje 24–72 sata; smanjena osjetljivost nakon primjene antibiotika
PCR/ molekularna dijagnostika	Otkrivanje genetskog materijala patogena (DNA/RNA)	Visoka osjetljivost i specifičnost; brz rezultat (npr. HSV, VZV, enterovirusi, bakterije)	Skupa metoda; ograničeno na ciljani panel patogena
Multiplex PCR paneli	Detekcija više uzročnika istovremeno (npr. <i>FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel</i>)	Brz rezultat (1 sat); uključuje bakterije, viruse i gljive	Ograničen broj ciljanih patogena; mogući lažno pozitivni/negativni nalazi
Antigenski testovi	Detekcija specifičnih antigena (npr. <i>Cryptococcus neoformans</i>)	Brzi rezultati; korisno u imunokompromitiranih i kod gljivičnih infekcija	Manja osjetljivost kod niske koncentracije antigena; ograničen spektar uzročnika
Serologija (rijetko u CSL)	Detekcija specifičnih IgM ili IgG protutijela u CSF-u (npr. virusne neuroinfekcije)	Može pomoći u dijagnostici arbovirusa, sifilisa, Lyme neuroborelioze	Kasna dijagnostika; interpretacija zahtijeva parnu serum-likvor analizu
Mikroskopija tinta ili tuš preparat (India ink)	Vizualizacija kapsuliranih gljiva (npr. <i>Cryptococcus</i>)	Brza, jeftina dijagnostika kod sumnje na kriptokokni meningitis	Niska osjetljivost, osobito kod HIV-negativnih bolesnika

Ako je likvor negativan bakteriološki ili virusološki često se primjenjuje serologija na tzv. neurotropne viruse. Postavlja se pitanje što je serologija na neurotropne viruse i ima li ona (i kada ima) smisla?

Unatoč širokoj primjeni serologije u dijagnostici neuroinfekcija, ova metoda ima ograničenu primjenu kod infekcija SŽS-a i uglavnom je potrebno ISTODOBNO TESTIRANJE I SERUMA I LIKVORA, te sam serumski nalaz pozitivne serologije NE znači nužno potvrdu etiologije bolesti.

Tablica 6. Primjena tzv. serologije na neurotropne uzročnike - kod svakog bolesnika s upalom u središnjem živčanom sustavu potrebno je provesti testiranje na HIV i sifilis.

SITUACIJA	PRIMJENA SEROLOGIJE
Kasna faza virusne infekcije	Kada PCR više nije pozitivan – npr. kod arbovirusa, rubeole, ospica
Dijagnostika arbovirusa	West Nile virus, KME virus, Usutu – jer je PCR često negativan u CSL-u, ali IgM bude pozitivan
Sumnja na sporoprogredirajuće virusne bolesti	Npr. subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE) – visoki IgG protiv morbila u CSL-u
Zoonoze i putničke infekcije	Serologija za rabies, japanski encefalitis, Zika virus
Neuroborelioza (Lyme bolest)	Otkriva intratekalnu sintezu IgG/IgM specifičnih za <i>Borrelia burgdorferi</i> - <i>nema definitivne dijagnoze neuroborelioze bez ISTODOBNOG TESTIRANJA SERUMA I LIKVORA!</i>
Sumnja na sekundarni sifilis / neurosifilis	Detekcija treponemskih i netreponemskih antitijela u CSL-u
Autoimune bolesti nakon infekcije	Provjerava se serokonverzija kao dokaz prethodne infekcije (npr. postinfekcijski encefalitis)

Također se postavlja pitanje koja su sve ograničenja seroloških pretraga za dijagnostiku infekcija SŽS? Odgovori su sljedeći:

- NE MOŽE SE KORISTITI ZA SVE INFEKCIJE - NE ZA HSV, ENTEROVIRUSE!!!
- SERUMSKI POZITIVITET NE ZNAČI NUŽNO DA JE SŽS INFEKCIJA UZROKOVANA BAŠ TIM UZROČNIKOM!
- Nije osjetljiva u ranoj fazi infekcije – jer protutijela još nisu razvijena (tzv. "serološki prozor").

- Lažno pozitivni rezultati – mogući su zbog unakrsne reaktivnosti s drugim virusima (npr. flavivirusi).
- Nemogućnost razlikovanja akutne i stare infekcije – ako se testira samo IgG bez dodatnih informacija.
- Potrebno paralelno testiranje seruma i likvora – za potvrdu intratekalne sinteze, što može biti logistički zahtjevno.
- Spora dijagnostika – jer često zahtijeva parne serume (za dokaz serokonverzije) ili dodatne testove (imunoblot).
- Manje korisna kod brzoprogredirajućih bolesti – kada je potrebna brza i osjetljiva metoda poput PCR-a.

Neuroradiološka obrada je indicirana prije lumbalne punkcije u slučajevima sumnje na povećani intrakranijalni tlak, ili kod fokalnih neuroloških znakova kako je navedeno u Tablici 3.

Najviše je dostupan CT mozga koji je brz, ali slabo osjetljiv za rano otkrivanje encefalitisa i malih lezija.

Znatno osjetljivija je MR mozga, koja je metoda izbora za encefalitis, apscese i demijelinizacijske procese. Ona omogućava bolju karakterizaciju lokaliziranih upalnih procesa.

2.1. Dodatna dijagnostika

EEG može pomoći u diferencijaciji encefalopatije i encefalitisa, te u otkrivanju subkliničkih napadaja.

Biopsija mozga je potrebna u iznimnim slučajevima kada sve druge metode ne otkriju uzročnika. Najčešće se provodi stereotaksijska punkcija. Stereotaksijska punkcija koristi se u dijagnostici neuroinfekcija u iznimnim i specifičnim situacijama, kada standardne metode (npr. lumbalna punkcija, krvne pretrage, slikovne metode) ne daju dijagnozu, a postoji sumnja na intracerebralni patološki proces infektivnog podrijetla:

- Intracerebralna lezija nepoznate etiologije
- Kod apscesa, granuloma, tuberkuloma, gljivičnih masa, parazita ili atipičnih infekcija (npr. toksoplazmoza, Nocardia) – osobito kod imunokompromitiranih
- Kad je lezija solitarna ili atipična na MR/CT i ne odgovara klasičnom apscesu
- Negativan likvor i serologija/PCR
- Sumnja na oportunističku infekciju u imunokompromitiranog bolesnika (npr. SŽS limfom vs. toksoplazmoza u bolesnika s HIV-om/AIDS-om)
- Potreba za histološkom i mikrobiološkom analizom tkiva
- Infekcija koja ne reagira na empirijsku terapiju

- Diferencijalna dijagnoza s neinfektivnim bolestima (npr. tumor, demijelinizacijska bolest, sarkoidoza, limfom, koje mogu imitirati infekciju)

Stereotaksijskom punkcijom se dobiva uzorak tkiva ili sadržaja lezije (npr. apscesne šupljina), a materijal se šalje na:

- Mikroskopiju (Giemsa, Ziehl-Neelsen)
- Kulturu (aerobnu, anaerobnu, gljivičnu, mikobakterijsku)
- PCR testiranje, uključujući i 16S rDNA
- Histopatologiju (npr. granulomatozna upala, maligne stanice)

3. Osnove terapije infekcija središnjeg živčanog sustava

3.1. Antimikrobni lijekovi

Kako su infekcije SŽS životno ugrožavajuća stanja potrebno je dati empirijsku terapiju što prije, idealno unutar prvih 60 minuta od dolaska pacijenta uz uzimanje hemokultura prije prve doze antibiotika. Antimikrobni lijekovi se u ovom slučaju daju isključivo intravenski. U slučaju sumnje na sindrom virusnog meningoencefalitisa potrebno je empirijski odmah započeti aciklovir intravenski.

Uzimanje hemokultura, lumbalna punkcija i davanje prve doze antibiotika moraju biti dostupni u svakoj hitnoj službi. Hemokulture mogu identificirati uzročnika i njegovu antimikrobnu osjetljivost u 50 do 80% slučajeva bakterijskog meningitisa.

Prvi izbor antibiotika je ceftriakson, kojem se u slučaju pacijenta u dobi ≥ 50 godina ili u slučaju imunokompromitiranog stanja dodaje amoksicilin zbog moguće infekcije uzrokovane bakterijom *Listeria monocytogenes*. Zbog moguće rezistencije pneumokoka na ceftriakson u empirijskoj terapiji daje se i vakomicin (osobito u sredinama u kojima je rezistencija *S. pneumoniae* na ceftriakson $\geq 2\%$).

Aminoglikozidi, klindamicin, cefalosporini I. generacije te beta-laktami s inhibitorima beta-laktamaza se ne primjenjuju u liječenju infekcija središnjeg živčanog sustava, jer ne prodiru kroz KMB i ne postižu adekvatne koncentracije u SŽS.

Nakon što se uzročnik izolira u hemokulturi ili kulturi likvora ili bude potvrđen molekularnom metodom mora se učiniti deeksalacija, tj. mora se prijeći na monoterapiju antibiotikom koji ima ciljani učinak. Na taj način će bolesnik dobiti fokusiranu terapiju, uz izbjegavanje tzv. "off-target" učinka antibiotika na bolesnikovu floru te izbjegavanje mogućih nuspojava i komplikacija nepotrebnog davanja antibiotika.

Ciljana terapija kod pojedinih patogena navedena je u Tablici 10.

3.2. Dodatna (adjuvantna) terapija kortikosteroidima u liječenju infekcija u središnjem živčanom sustavu

Kod sumnje na bakterijski meningitis savjetuje se uz antibiotike dati i deksametazon u dozi 0.6 mg/kg/dan intravenski podijeljeno u četiri doze. Deksametazon se daje neposredno prije ili simultano s antibiotikom. Ako se utvrdi da se radi o infekciji koju uzrokuje *N. meningitidis* ili o virusnom meningoencefalitisu potrebno je odmah prekinuti terapiju kortikosteroidima, dok se u svim ostalim slučajevima kortikosteroidi nastavljaju do ukupno četiri dana.

Kortikosteroidi se dodaju antibioticima da bi se smanjio pretjerani upalni odgovor u SŽS koji je odgovoran za neurološka oštećenja. Deksametazon smanjuje intrakranijski tlak, poboljšava protok kroz mozak te smanjuje incidenciju gluhoće koja može biti posljedica meningitisa.

Kortikosteroidi se daju i u liječenju tuberkuloznog meningoencefalitisa kako je opisano u poglavlju o tuberkulozi SŽS.

Kortikosteroidi se mogu davati i u cilju smanjenja parenhimskog edema kod fokalnih upalnih procesa u SŽS, kao što su moždani apsces i cerebralna toksoplazmoza, no treba znati da davanje kortikosteroida može izmijeniti klinički tijek i rezultirati nerealnim poboljšanjem ako se radi o cerebralnom limfomu.

3.3. Ostale mjere liječenja infekcija SŽS

Ostale mjere su uglavnom usmjerene na smanjenje edema parenhima i kontrolu epileptičkih napada.

Mogu se davati osmotski aktivne otopine kao što su manitol, hipertonična otopina NaCl. Ne savjetuje se davati glicerol.

Kako su bolesnici često u teškom stanju s dubokim poremećajem svijesti potrebno ih je pravodobno sedirati, intubirati i mehanički ventilirati. Hipoventilacija i posljedična hiperkapnija mogu biti štetne zbog cerebralne vazodilatacije. Stoga se može provoditi kontrolirana hiperventilacija. Nasuprot navedenom, pretjerana hiperventilacija i hipokapnija mogu biti štetne zbog cerebralne vazokonstrikcije i potencijalne cerebralne ishemije.

Epileptički napadi se javljaju u 20-30% bolesnika s bakterijskim meningitisom. Ako je bolesnik imao epileptički napad treba nastaviti davati antiepileptike. No, ako bolesnik nije imao epileptički napad profilaktičko davanje antiepileptičkih lijekova nije opravdano.

Kod bolesnika koji imaju spaciokompresivni proces kao posljedicu infekcije u SŽS (apsces mozga, epiduralni empijem, edem jedne hemisfere zbog encefalitisa, poremećenu resorpciju livora u tuberkuloznom meningitisu) moguća je fatalna kompresija neuralnog tkiva (hernijacija mozga ili kompresija kralješnične moždrije), kao što je prikazano na slici 1. Tada će biti potreban hitan neurokirurških zahvat (dekompresija mozga ili kralješnične moždine, odstranjenje apscesa ili postavljanje ventrikulostome za likvorsku drenažu).

4. Sprječavanje infekcija središnjeg živčanog sustava

- Infekcije SŽS se mogu uspješno prevenirati sljedećim postupcima:
- pažljivo rukovanje hranom i termička obrada hrane - izbjegavanje sirovih i kontaminiranih namirnica (npr. neprerađeno meso, nepasterizirano mlijeko) smanjuje rizik od *Listerie monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* i drugih zoonoza koje mogu uzrokovati neuroinfekcije.
- Cijepljenjem (rutinskim cijepljenjem u dječjoj dobi ili cijepljenjem specifičnih populacija) se mogu spriječiti neki od najčešćih uzročnika infekcija središnjeg živčanog sustava poput *Haemophilus influenzae tip b*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, morbili, zaušnjaci, rubeola, vodene kozice, virus gripe, virus bjesnoće, KME.
- I krpelji i komarci prenose niz neurotropnih virusa (KME, West Nile virus, japanski encefalitis, Zika) - nošenje dugih rukava i hlača, svijetle odjeće, zatvorenih cipela, repelenti na bazi DEET-a, ikaridina ili permetrina (odjeća), pregled tijela i uklanjanje krpelja nakon boravka u prirodi te izbjegavanje močvarnih i šumovitih područja tijekom sezone vektora.

5. Klinički sindromi kojima se očituju infekcije SŽS

Infekcije SŽS se očituju skupovima kliničkih simptoma, znakova i dijagnostičkih nalaza te se mogu grupirati u sljedeće sindrome: bakterijski meningitis, sindrom meningoencefalitisa, mijelitis, intrakranijski i spinalni apscesi koji će biti obrađeni u ovom poglavlju.

Također će u ovom poglavlju biti obrađene i SŽS komplikacije kod infektivnog endokarditisa, SŽS infekcije u imunokompromitiranih osoba, nozokomijalne infekcije SŽS. Obradit ćemo i SŽS upale koje nisu infekcije, ali im mogu nalikovati (autoimuni i postinfektivni encefalitis) te encefalopatije koje su također značajne u razmatranju bolesnika sa sumnjom na infekciju SŽS.

5.1. Bakterijski meningitis

Gnojni meningitis (purulentni ili piogeni meningitis) je akutna bakterijska infekcija meninga koja najčešće zahvaća subarahnoidalni prostor, s izraženom polimorfonuklearnom pleocitozom, povišenim proteinima i sniženom glukozom u cerebrospinalnom likvoru.

Bakterijski meningitis nosi visoku stopu morbiditeta i smrtnosti, koja se kreće od 13 do 27%.

Tablica 7. Uzročnici bakterijskog meningitisa ovisno o dobi

Dobna skupina	Najčešći uzročnici
---------------	--------------------

Novorođenčad	<i>E. coli</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> (BHS-B), <i>Listeria monocytogenes</i>
Dojenčad i mala djeca	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , Hib (rjeđe)
Adolescenti i odrasli	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Starije osobe, imunokompromitirani	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , gram-negativne bacili

Tablica 8. Likvorski nalaz u gnojnom meningitisu

Parametar	Nalaz
Izgled	Mutan, zamućen
Stanični sastav	PMN (neutrofili) dominiraju – 1000–20 000/ μ L
Proteini	Jako povišeni – 1–5 g/L
Glukoza	Snižena – često <2.2 mmol/L ili <40% vrijednosti u serumu
Tlak likvora	Povišen (>20 cmH ₂ O)
Mikrobiološki testovi	Gram bojanje (pozitivno u 60–90%), kultura , PCR

Klinička prezentacija:

- Nagli početak: visoka temperatura, glavobolja, fotofobija, povraćanje
- Meningealni znakovi: ukočen vrat, Kernigov, Brudzinski
- Mogući poremećaj svijesti, konvulzije, fokalni neurološki ispadi

Liječenje (empirijski, prije mikrobiološke potvrde):

- **Dojenčad i djeca:** cefotaksim ili ceftriakson + vankomicin (sumnja na R pneumokoka)
- **Odrasli:** ceftriakson/cefotaksim + vankomicin $\pm$ ampicilin (ako sumnja na *Listeriju*)
- Dekametazon: prije ili s prvim dozama antibiotika (osobito kod *S. pneumoniae*) kod odraslih

S pojavom cjepiva protiv *Haemophilus influenzae* tipa B (Hib) kao i sve šire primjene viševalentnih pneumokoknih cjepiva, incidencija bakterijskog meningitisa kod djece je dramatično pala, pa je bakterijski meningitis sada prvenstveno bolest odraslih. Šira upotreba

pneumokoknog cjepiva kod pacijenata starijih od 65 godina i onih s kroničnim bolestima također je smanjila incidenciju u odraslih.

Etiologija bakterijskog meningitisa

Bakterijski meningitis “iz opće populacije” i kod djece i odraslih najčešće je uzrokovan s četiri glavna patogena:

1. *Streptococcus pneumoniae* - jedan od dva najčešća (uz *N.meningitidis*) uzroka meningitisa stečenog u općoj populaciji. Većinom prvo uzrokuje infekciju uha, sinusa ili pluća, a zatim se širi u krvotok gdje inficira moždane ovojnice, no može izazvati meningitis i u sklopu primarne bakterijemije. Najčešći je uzrok rekurirajućeg meningitisa kod pacijenata s curenjem cerebrospinalne tekućine nakon ozljede glave.

2. *Neisseria meningitidis* - prvo inficira nazofaringealnu sluznicu, što ponekad može biti praćeno bakterijemijom i širenjem na moždane ovojnice. Zbijeni uvjeti života, poput studentskih domova ili vojnih kampova, povećavaju rizik od širenja ove bakterije. Epidemije se obično događaju zimi, kada je prijenos kapljичnim putem u bliskom kontaktu najčešći. Osobe s nedostatkom završnih komponenti komplementa također su izložene većem riziku od meningokokne infekcije, kao i osobe koje primaju monoklonska protutijela koja inhibiraju komplement.

3. *Listeria monocytogenes* - uglavnom inficira osobe s oslabljenim staničnim imunitetom, uključujući trudnice, novorođenčad, pacijente na imunosupresivnoj terapiji i osobe zaražene HIV-om, a i starije osobe imaju povećan rizik za bolest uzrokovanu ovom bakterijom. Ovaj oblik meningitisa prenosi se unošenjem kontaminirane hrane, najčešće nepasteriziranim sirevima i drugim nepravilno obrađenim mliječnim proizvodima (koje dugo stoje u frižideru) te nepravilno obrađenim hrenovkama i ribama.

4. *Haemophilus influenzae* - prije nego što je cjepivo protiv Hib postalo uobičajeno, *H. influenzae* je bio najčešći uzročnik meningitisa kod djece; međutim, meningitis uzrokovan ovim mikroorganizmom sada je rijedak i uglavnom je uzrokovan non-b sojevima.

Uzroci bakterijskog meningitisa kod novorođenčadi odražavaju mikroorganizme s kojima dolaze u kontakt tijekom prolaza kroz porodni kanal. *Escherichia coli* je najčešći uzročnik neonatalnog meningitisa, a zatim slijede streptokoki grupe B.

Tablica 9. Etiologija akutnog bakterijskog meningitisa “iz opće populacije”, po silaznom redoslijedu učestalosti

Djeca (starija od 1 mjeseca) i adolescenti	Imunokompetentni odrasli	Imunokompromitirani odrasli ili odrasli stariji od 60 godina
<i>Neisseria meningitidis</i> ^a	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>

<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Listeria monocytogenes</i>
Netifusne vrste <i>Salmonella</i>		

^a Relativna učestalost *N. meningitidis* i *S. pneumoniae* u djece varira ovisno o zemljopisnim regijama.

Patogeneza bakterijskog meningitisa

Bakterije ulaze u subarahnoidalni prostor tj. u cerebrospinalnu tekućinu na sljedeće načine:

- Najčešće putem dugotrajne i visoke bakterijemije, ulazeći kroz cerebralne krvne žile prijanjanjem na stanice endotela
- Širenjem iz nazofarinksa uslijed curenja likvora uzrokovanog defektom na lamini cribrosi ili bazilarnom frakturom lubanje;
- Direktnim širenjem iz moždanog apscesa ili infekcije srednjeg uha, mastoida ili paranazalnih sinusa.

Ubrzan rast bakterija događa se u CSL jer krvno-moždana barijera sprječava ulazak imunoglobulina i komplementa. Upala oštećuje krvno-moždanu barijeru, povećavajući njezinu propusnost, dopuštajući ulazak serumskih proteina i ometajući transport glukoze. Progresivni cerebralni edem, povećani tlak CSL-a i smanjen cerebralni protok krvi dovode do ireverzibilnih ishemijskih oštećenja.

Klinička slika bakterijskog meningitisa

Tipično, pacijenti s bakterijskim meningitisom najčešće imaju simptome upale gornjih dišnih putova ili upale uha, nakon čega naglo dolazi do pogoršanja simptoma s povišenom temperaturom i pojavom jednog ili više znakova zahvaćanja SŽS-a.

Tri ključna klinička znaka koja se obično javljaju su:

1. Glavobolja (često praćena i povraćanjem zbog povišenja intrakranijskog tlaka) - obično je jaka i neprekidna, uglavnom difuzna zbog opće upale moždanih ovojnica, a može se širiti prema vratu.
2. Kočenje šije ("engl. nuchal rigidity") - često se javlja zbog upale moždanih ovojnica koja izaziva grčeve mišića u stražnjem dijelu vrata. Međutim, tradicionalni testovi na meningizam (Kernigov i Brudzinskijev znak) danas su uglavnom od povijesnog značaja jer imaju nisku osjetljivost za otkrivanje bakterijskog meningitisa (samo 5–9%). Kočenje šije ima nešto bolju osjetljivost, oko 30%, ali i dalje može propustiti veliki broj slučajeva. Najosjetljiviji klinički znak je tzv. "engl. head jolt test" (naglo pomicanje glave koje pojačava glavobolju), s čak 97% osjetljivosti.

3. Promjene stanja svijesti - obično nastaju unutar nekoliko sati od početka glavobolje, u obliku somnolencije, zbunjenosti i dezorijentacije. U težim slučajevima može doći do gubitka svijesti i epileptičkih napadaja (grand mal ili fokalnih).

Klasična meningealna trijada je: Povišena temperatura + kočenje šije + poremećaj svijesti

Ako pacijent nema nijedan od ovih simptoma i znakova, bakterijski meningitis se može s velikom sigurnošću isključiti.

Važno je imati na umu da se meningitis kod vrlo mladih i vrlo starih osoba često ne prezentira klasičnim simptomima i znacima. Kod starijih ljudi početak meningitisa često je podmukao. Najraniji simptomi su obično povišena temperatura i promjene u mentalnom statusu. Meningealni znakovi se rjeđe javljaju, a mnogi stariji pacijenti imaju ukočenost vrata zbog osteoartritisa, starog moždanog udara ili Parkinsonove bolesti. Liječnik mora imati visok stupanj sumnje i isključiti mogućnost bakterijskog meningitisa kod starijih pacijenata s temperaturom i konfuzijom. Kod vrlo male djece, neonatalni i infantilni meningitis se često prezentira jednostavno povišenom temperaturom i razdražljivošću, zbog čega se lumbalna punkcija u ovim dobnim skupinama češće uključuje u obradu febrilnog stanja.

Dijagnostika kod sumnje na bakterijski meningitis

Ključni test za postavljanje dijagnoze meningitisa je lumbalna punkcija, no prethodno treba uzeti hemokulture i započeti empirijsku antimikrobnu terapiju jer odgađanje terapije pogoršava ishode liječenja.

Bakterijski meningitis je visoko suspektan ukoliko u CSL ima kombinaciju:

- a. više od 90% polimorfonuklearnih leukocita (osim kod listerije),
- b. povišena razina bjelancevina u likvoru (obično 150–1000 mg/dL),
- c. nizak šećer u likvoru [manje od dvije trećine vrijednosti u serumu (manje od 25 mg/dL predviđa loš ishod)].

Osim broja stanica, šećera i proteina u likvoru, potrebno je napraviti i bojanje po Gramu te kulturu likvora. U 60–90% bakterijskih meningitisa bojanje po Gramu je pozitivno. Izuzetak su slučajevi uzrokovani s *L. monocytogenes*, jer je ovaj organizam uglavnom unutarstanični, pa je pozitivno samo u 25% slučajeva. Kultura je visokoosjetljiva ukoliko bolesnik nije ranije dobivao antimikrobnu terapiju, a za razliku od molekularnih metoda omogućuje i testiranje osjetljivosti na antibiotike. Pojedinačno testiranje PCR metodom vrlo je osjetljivo i specifično za najčešće bakterijske uzročnike, uključujući *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* tip b. Multiplex PCR testiranje općenito pokazuje visoku dijagnostičku osjetljivost, no osjetljivost i specifičnost mogu znatno varirati ovisno o uzročniku i kliničkom okruženju. I dalje postoji mogućnost lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, osobito kod određenih bakterijskih patogena.

Po dolasku u bolnicu ili ambulantu, svi pacijenti sa sumnjom na bakterijski meningitis trebaju imati uzete dvije hemokulture; 50–90% tih kultura bit će pozitivno!

Terapija

Ukoliko postoji opravdana sumnja na bakterijski meningitis, procjena i početak antibiotske terapije se trebaju dogoditi unutar 60 minuta od prijema!

Empirijska terapija ovisi o dobi i imunosnom statusu pacijenta te o tome je li infekcija bolnička ili stečena u zajednici (vidi Tablicu 10).

Deksametazon se daje 30 minuta prije antibiotika kod:

- a. djece sa sumnjom na *H. influenzae* meningitis
- b. odraslih (dokazano djelotvorno kod *S. pneumoniae*).

Antiepileptici se daju nakon prve epileptične napadaje.

Ishodi liječenja bakterijskog meningitisa

Mortalitet je visok - 35 % za *Listeriu*, 18 % za *S. pneumoniae*, 3 % za *N. meningitidis*, 3 % za *H. influenzae*.

Trajne posljedice su česte:

Kod djece - mentalna retardacija, gubitak sluha, epileptički poremećaji, cerebralna paraliza

Kod odraslih - hidrocefalus, cerebelarna disfunkcija, pareza, epileptički poremećaj, gubitak sluha.

Tablica 10. Etiološka i preporučena antimikrobna terapija prema dobi i kliničkom kontekstu

Podgrupa pacijenata	Najčešći bakterijski patogen	Početna intravenska terapija
Novorođenčad, < 1 tjedan	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Ampicilin (50 mg/kg svakih 8 sati) I Cefotaksim (50 mg/kg svakih 8 sati)
Novorođenčad, > 1 tjedan i < 6 tjedana	<i>L. monocytogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , Gram-negativni bacili	Ampicilin (50 mg/kg svakih 6 sati) I Cefotaksim (50 mg/kg svakih 6 sati)
Dojenčad i djeca	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriakson (80–100 mg dnevno) ILI Cefotaksim (75 mg/kg svakih 6 sati)
Odrasli	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriakson (2 g svakih 12 sati) ILI Cefotaksim (3 g svakih 6 sati) I

		Vankomicin (15–20 mg/kg svakih 8 sati)
Starije osobe	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Ceftriakson (2 g svakih 12 sati) ILI Cefotaksim (3 g svakih 6 sati) I Vankomicin (15–20 mg/kg svakih 8 sati) I Ampicilin (2 g svakih 4 sata)
Imunokompromitirani	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>	Ceftriakson (2 g svakih 12 sati) ILI Cefotaksim (3 g svakih 6 sati) I Vankomicin (15–20 mg/kg svakih 8 sati) I Ampicilin (2 g svakih 4 sata)
Nozokomijalne infekcije	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , aerobni Gram-negativni bacili	Vankomicin (15–20 mg/kg svakih 8 sati) I Ceftazidim (2 g svakih 8 sati) ILI Cefepim (2 g svakih 8 sati) ILI Meropenem (2 g svakih 8 sati)

5.2. Aseptički meningitis

Aseptički meningitis je oblik upale središnjeg živčanog sustava u kojemu dominiraju simptomi upale moždanih ovojnica (glavobolja i febrilitet), a klinička prezentacija je najčešće blaga, makar može predstavljati početak kasnije teške bolesti.

Najčešći uzročnici su virusi: enterovirusi (npr. coxsackie, echo), arbovirusi (npr. virus Zapadnog Nila) te herpes simpleks virus tip 2, no pritom treba imati na umu više od stotinu potencijalnih uzroka, među kojima su mikobakterije, gljive (*Cryptococcus*, *Coccidioides*), spirohete (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*), lijekovi (NSAID, trimetoprim-sulfametoksazol, intravenski imunoglobulini) ili karcinomatiza središnjeg živčanog sustava.

Pacijent se najčešće žali na glavobolju, mučninu, fotofobiju i povišenu temperaturu, ali bez promjene svijesti ili fokalnih neuroloških ispada – što razlikuje aseptički od bakterijskog meningitisa ili sindroma encefalitisa, u kojima se često javljaju promjene svijesti i naglo pogoršanje.

Anamnestički podaci koji su važni kod sindroma aseptičkog meningitisa su informacije o putovanjima i izloženosti vektorima (komarci i krpelji), o novim lijekovima koji bi mogli izazvati meningitis te o eventualnim ranijim infekcijama (HIV, sifilis, herpes virusne infekcije).

Bolesnik obično ima pozitivne meningealne znakove (pozitivni Kernig i Brudzinski), ali bez izraženih promjena svijesti ili fokalnih deficita.

Dijagnostički postupak uključuje uzimanje hemokultura i hitnu lumbalnu punkciju: uzorak likvora se šalje na citologiju, biokemiju, mikroskopski pregled bojenjem po Gramu i kultivaciju te na molekularne testove (PCR) za enteroviruse, HSV, VZV te, prema potrebi, na specifične patogene (*Borrelia*, *Treponema*). Kod sumnje na bakterijske uzročnike odmah se uključuje kombinacija antimikrobnih lijekova kako je navedeno u Tablici 10., a pri znakovima herpes virusne infekcije započinje se i terapija aciklovirom intravenski. Ako dijagnostički testovi ne ukazuju na bakterijske patogene, potrebno je učiniti deeskalaciju, tj. ukinuti antibiotike i nastaviti terapiju aciklovirom samo u slučaju da se radi o HSV-1, HSV-2 ili VZV infekciji.

Većina aseptičkih meningitisa prolazi bez komplikacija unutar deset dana, no u rijetkim slučajevima može doći do recidiva (Mollaret meningitis uzrokovan HSV-2). Glavno liječenje u slučaju aseptičkog meningitisa je suprtivno, budući da za većinu virusnih uzročnika nema specifičnog lijeka. Ako se radi o HSV-1, HSV-2 ili VZV infekciji, potrebno je provesti specifično liječenje.

Treba znati da neke od teških infekcija mogu započeti sindromom aseptičkog meningitisa, npr. kriptokokni meningitis te meningoencefalitisi uzrokovani arbovirusima (krpeljni meningoencefalitis i neuroinvazivna bolest koju uzrokuje West Nile virus).

5.3. Meningoencefalitis

5.3.1. Meningoencefalitis koji uzrokuje herpes simpleks virus

Encefalitis koji uzrokuje herpes simpleks virus (HSV) je najčešći oblik encefalitisa. Javlja se sporadično u odraslih i u djece. Često se radi o vrlo teškim formama encefalitisa, tako da su potrebni brza dijagnostika i liječenje. Bez terapije smrtnost prelazi 70%, dok rano liječenje aciklovirom značajno smanjuje smrtnost i učestalost kasnih sekvela.

Uzročnik je u oko 95% slučajeva herpes simpleks virus tip 1 (HSV-1), dok je HSV-2 znatno rjeđi i javlja se uglavnom kod novorođenčadi i imunokompromitiranih osoba. Vjeruje se da se u najvećem broju slučajeva radi o reaktivaciji latentnog HSV-a, iako je moguće da se radi i o primoinfekciji ili reinfekciji HSV-om.

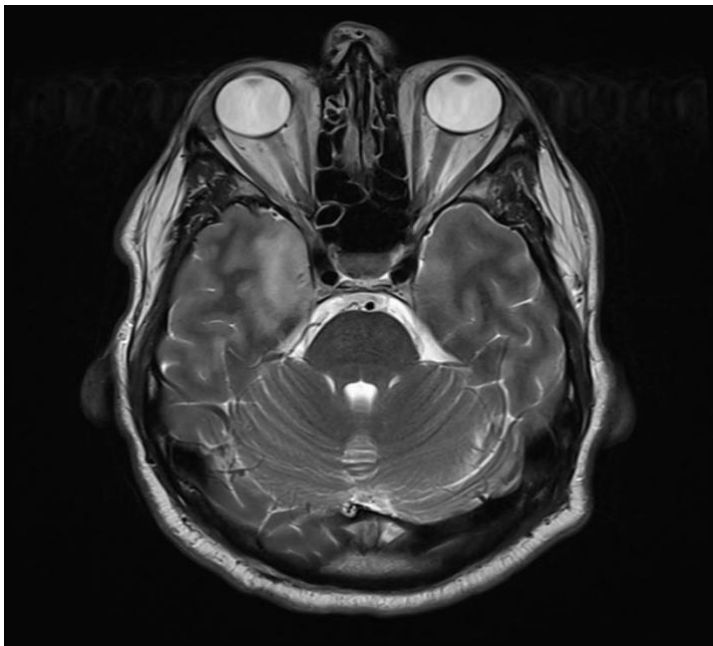
HSV ima predilekciju za frontalne i temporalne režnjeve, tj. za limbičko područje gdje izaziva hemoragičnu upalu, moguće i nekrozu.

Klinička prezentacija može biti postupna (subakutna) ili nagla (akutna). Najčešće su prisutni febrilitet, glavobolja, poremećaji svijesti (zbunjenost, dezorijentiranost, somnolencija), moguće su halucinacije (najčešće vidne i olfaktorne), smetnje pamćenja, fokalni neurološki ispadi (afazija, hemipareza), epileptički napadi, moguća je progresija kvantitativnog poremećaja svijesti sve do kome. Treba dobro poznavati ovo stanje i imati visoku razinu sumnje na HSV encephalitis, jer znakovi u početku mogu biti nespecifični. Osobit oprez treba imati u osoba koje inače mogu biti promijenjenog stanja svijesti, npr. psihijatrijski bolesnici, etiličari, osobe s psihoorganskim sindromom i osobe s metaboličkim poremećajima.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke prezentacije te rezultata analize likvora i neuroradioloških nalaza.

Ključ za postavljanje etiološke dijagnoze je dokaz HSV-a u likvoru PCR-om, bilo da se radi o pojedinačnom ili multipleks PCR testu. Pojedinačni PCR ima veću osjetljivost nego multipleks test (u trenutku pisanja ovog teksta). Likvor pokazuje limfocitnu pleocitozu (broj stanica varira od 10 do 400/ μ l), povišenu razinu proteina i često prisutnost eritrocita. Nalaz likvora može biti i normalan u ranoj fazi bolesti. Ako postoji klinička sumnja na HSV encefalitis treba nastaviti terapiju aciklovikom, a lumbalnu punkciju ponoviti uz pojedinačni PCR na HSV nakon 48h od prve punkcije. Niska razina šećera u likvoru obično govori protiv HSV encefalitisa. Većina bolesnika ima serološki dokaz prethodno preboljele HSV-1 infekcije, što ukazuje na reaktivaciju virusa.

Od radioloških pretraga osobito je korisna MR mozga (Slika 6). Obično su prisutni asimetrični hiperintenziteti na T2 u meziotemporalnim i orbitofrontalnim regijama te u inzularnom korteksu. DWI sekvenca obično prikazuje promjene vrlo rano u tijeku bolesti. Promjene u temporalnim režnjevima su obično unilateralne (mogu biti i bilateralne) i mogu imati "mass-effect". Osjetljivost CT-a je samo 50% i promjene vidljive na CT-u obično ukazuju na teška oštećenja mozga i lošu prognozu.



Slika 6. Nalaz MR mozga kod bolesnika s dokazanim HSV encefalitisom – povišeni intenzitet signala u T2 snimci temporalno desno (bolesnik se prezentirao febrilitetom, glavoboljom, zbunjenošću i smetnjama kratoročnog pamćenja) – slika iz digitalne arhive Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Fokalne EEG promjene su prisune u >80% slučajeva. Tipično pokazuju prominentne intermitentne spore valove visokih amplituda i ponekad kontinuirana periodička lateralizirana epileptiformna izbijanja. Ipak, mnogi EEG nalazi u ovoj bolesti su nespecifični.

Deferencijano-dijagnostički u obzir dolaze encefalitis druge virusne etiologije, autoimuna i paraneoplastička stanja u SŽS, moždani apsces u fazi cerebritisa i neurosifilis.

Liječenje treba započeti pri prvoj sumnji na HSV encefalitis. Terapija izbora je aciklovir u dozi 10 mg/kg/dozi tri puta dnevno intravenski. Peroralno davanje aciklovira nije prihvatljivo. Kod renalnog oštećenja potrebno je reducirati dozu aciklovira i adekvatno hidrirati pacijenta. Preporučeno trajanje terapije je 14 do 21 dan. Kraća terapija je povezana s relapsom bolesti.

Encefalitis uzrokovan HSV-om se povezuje s autoimunim encefalitisom koji je posredovan protutijelima na N-metil-D-aspartat receptor (anti-NMDAR). Obično se u fazi oporavka od HSV encefalitisa mogu javiti neuropsihijatrijske promjene, poremećaj svijesti, epileptički napadaji, diskinezije te autonomna nestabilnost koji ukazuju na anti-NMDAR encefalitis za kojega je potrebno imunomodulatorno i/ili imunosupresivno liječenje.

5.3.2. Krpeljni meningoencefalitis

Krpeljni meningoencefalitis je bolest koju uzrokuje virus krpelnog encefalitisa (KMEV) koji pripada rodu *Flavivirus*, antigenskom kompleksu krpelnog encefalitisa. Postoje tri glavna podtipa virusa: europski, sibirski i dalekoistočni koji se razlikuju prema prijenosniku (vektoru) i epidemiologiji. Hrvatska je trenutno endemsko područje za europski tip KMEV u sjeverozapadnim i istočnim kontinentalnim županijama, naročito između Save i Drave, uz nekoliko manjih žarišta u Gorskom Kotaru, uz incidenciju od 3.6-6.8 slučajeva na 100 000 stanovnika.

Na našem području osobe se zaraze ugrizom zaraženog krpelja vrste *Ixodes ricinus* (prilikom hranjenja na čovjeku zaraženi krpelj ubacuje virus iz svog probavnog sustava u čovjekovo potkožje) ili konzumiranjem nepasteriziranog mlijeka (najčešće kozjeg). Infekcija ima sezonsku pojavnost od travnja do studenog. Većina oboljelih su osobe u dobi 40–69 godina (≈58 %), uz značajno veći udio bolesnika muškog spola (≈70 %).

Nakon inficiranja inkubacijski period traje 4 do 28 dana. Bolest najčešće ima **bifazni** klinički tijek, premda se susreće i **monofazni** oblik. **Prva (viremijska) faza** traje obično **2–7 dana** i obilježena je nespecifičnim simptomima kao što su vrućica, glavobolja, mialgije (obično se kaže da je to bolest slična gripi, eng. fluelike illness). Kod većine bolesnika simptomi spontano prolaze, nakon čega slijedi **asimptomatska faza** u trajanju od 1–20 dana. Potom slijedi **druga neuroinvazivna faza** koja se javlja u 30-40% bolesnika, dok preostali imaju monofazičnu bolest. Tijekom ove faze bolesnici mogu imati meningitis, encefalitis, meningoradikuloneuritis (bolovi i slabost najčešće ramenog i vratnog područja), mijelitis. Ova faza svakako zahtijeva hospitalizaciju i suportivnu terapiju, često i u jedinici intenzivnog liječenja.

Za postavljanje dijagnoze ključni su klinička prezentacija, analiza cerebrospinalnog likvora i serologija, dok molekularne metode još uvijek imaju nisku osjetljivost, posebice u drugoj fazi bolesti. Analizom likvora obično se nađe limfocitna pleocitoza uz povišene proteine. Serološka detekcija specifičnog IgM u likvoru je temelj dijagnoze u neuroinvazivnoj fazi. Na infekciju ukazuje i serokonverzija ili četverostruki porast titra KMEV IgG u parnim uzorcima seruma. Treba biti oprezan kod osoba koje su preboljele drugu flavivirusnu bolest ili su cijepljeni protiv

žute groznice jer je moguća križna reaktivnost. Kao definitivni serološki dokaz bolesti koriste se neutralizacijski testovi: test neutralizacije virusa (VNT) ili neutralizacijski test redukcije plakova (PRNT) kojima se može razlikovati križna reaktivnost. Molekularne metode u ovom slučaju imaju ograničenu ulogu. RT-PCR za KME može detektirati virus u krvi u ranoj fazi primarne infekcije (viremija). Tijekom druge, neuroinvazivne faze viremija je obično već prestala, no virus se tada može dokazati u likvoru, ali je osjetljivost RT-PCR niska.

Magnetska rezonanca može pokazati T2/FLAIR hiperintenzitete u talamusima, bazalnim ganglijima, moždanom deblu ili cerebelumu, ali skoro polovica bolesnika ima normalan MR nalaz. EEG pokazuje difuzno usporenje koje je nespecifično.

Kako nema specifičnog antivirusnog liječenja za KME, terapija je u potpunosti suportivna i simptomatska. Pacijente treba pomno pratiti zbog mogućnosti nastanka respiratorne insuficijencije ili epileptičkih napada.

Smrtnost za europski podtip neuroinvazivne bolesti je 0.5 do 2%. Sekvele mogu biti prisutne u do 40% bolesnika. Najčešći su kognitivni poremećaji, tremor, ataksija i glavobolje.

Preventivne mjere svode se na izbjegavanje ugriza krpelja (adekvatna odjeća i obuća tijekom boravka u prirodi, primjena repelenata), konzumiranje pasteriziranih mliječnih proizvoda i cijepljenje. Cijepljenje se provodi inaktiviranim cjepivima prema shemi 0, 1-3 i 5-12 mjeseci uz docjepljivanje svakih 3-5 godina.

Zaključno se može reći da je KME teška infekcija središnjeg živčanog sustava koja se javlja uglavnom u Srednjoj Europi i može se spriječiti mjerama izbjegavanja krpelja, konzumacijom termički obrađene hrane i cijepljenjem.

5.3.3. Neuroinvazivna bolest uzrokovana virusom zapadnog Nila

Virus zapadnog nila (engl. West Nile Virus, WNV) je flavivirus iz antigenetskog kompleksa japanskog encefalitisa. On može izazvati cijeli niz kliničkih manifestacija, od vrućice do teškog meningitisa i encefalitisa.

Virus zapadnog Nila je jedan od najšire rasporstranjenjih arbovirusa na svijetu. Prisutan je u Europi, Africi, Bliskom Istoku, južnoj Aziji i Australiji te u Sjevernoj Americi.

Primarni domaćin u kojem se ovaj virus umnožava su ptice. Virus se prenosi s ptice na pticu putem komaraca, najčešće vrste *Culex*, te se prirodni ciklus virusa održava između ptica i komaraca. Čovjek je slučajni krajnji domaćin koji se zarazi ubodom inficiranog komarca, no infekcija se ne prenosi sa čovjeka na čovjeka ubodom komarca zbog kratkotrajne i niske viremije. Čovjek se može zaraziti još i transfuzijom zaražene krvi ili drugih krvnih pripravaka ili organom transplantiranim od viremičnog donora. Zbog toga se sve donirane krvi te donori organa testiraju molekularnim metodama na prisutnost WNV u krvi. Iznimno su rijetke transplacentalne infekcije novorođenčadi majki koje su bile u akutnoj infekciji prije porođaja.

Ova bolest se javlja uglavnom u obilku manjih epidemija u Hrvatskoj tijekom kasnog ljeta i jeseni (uglavnom od srpnja do listopada). Do sada su uglavnom bile zahvaćene istočne i sjeverozapadne županije.

Simptomi bolesti se javljaju u 20 do 40% inficiranih osoba. Inkubacijski period je od 2 do 14 dana. Bolest se može očitovati kao:

1. **WNV vrućica** koja je karakterizirana naglim početkom, glavoboljom, mialgijama i gubitkom teka, ponekad osipom (makulopapulozni morbiliformni na trupu i ekstremitetima koji se obično javlja u fazi oporavka) te gastrointestinalnim simptomima i faringitisom u nekim slučajevima.
2. **Neuroinvazivna bolest** predstavlja oko 1% svih WNV bolesti. Može se očitovati kao meningitis, encefalitis (česti su ekstrapiramidni znakovi - tremor, mioklonus i parkinsonizam) i akutna flakcidna paraliza (asimetrična slabost ekstremiteta kao kod oštećenja stanica u prednjim rogovima, obično se opisuje kao "polio-like" bolest). Moguće su okularne manifestacije kao što je korioretinitis, vitreitis, uveitis. Moguć je transverzalni mijelitis, brahijalna pleksopatija, sindrom sličan Guillain-Barréu, lezije kranijalnih živaca, epileptički napadi, ataksija. U nekim slučajevima postoje perzistirajući simptomi poput umora, problema s pamćenjem i ravnotežom. Rizični čimbenici za neuroinvazivnu bolest uzrokovanu WNV-om su dob (>50 godina), prisutnost maligne bolesti, primjena B-deplecijskih lijekova i transplantacija solidnih organa.
3. Opisane su i **manifestacije izvan SŽS**, kao što su rabdomioliza, hepatitis, pankreatitis, miokarditis i orhitis.

Smatra se da se nakon preboljele bolesti stvara imunitet na WNV koji je doživotan. Reinfekcije su vrlo rijetke.

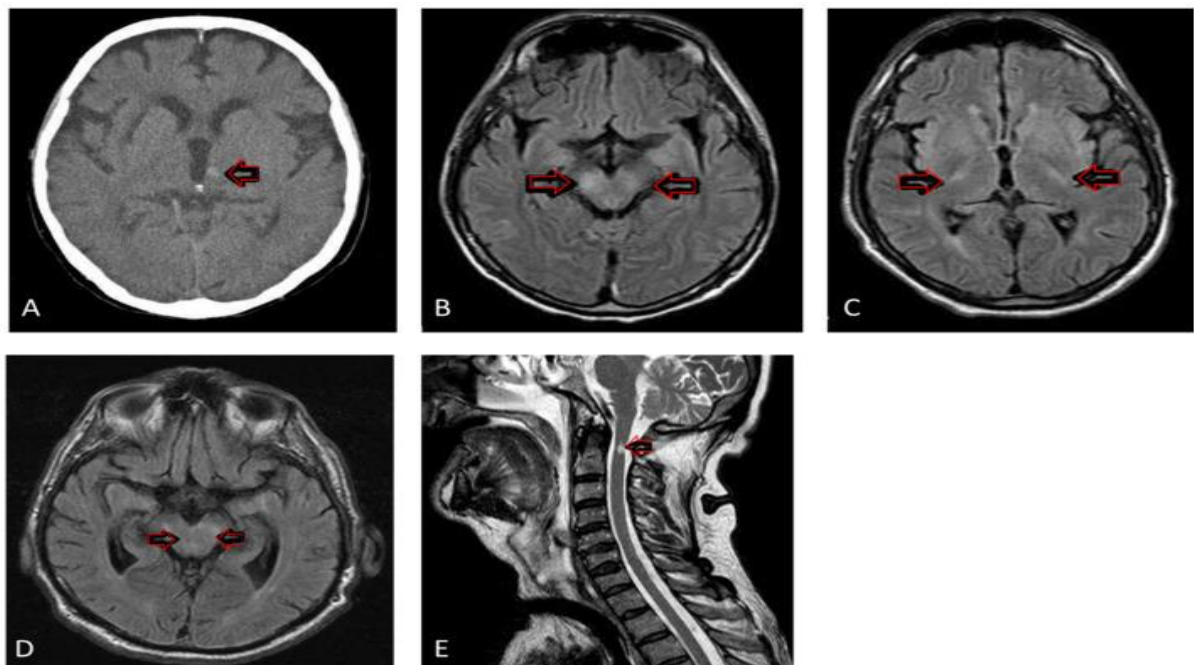
Dijagnoza se temelji na integraciji kliničke prezentacije, laboratorijskih i radioloških nalaza. Rutinske pretrage krvi su obično nespecifične. Analizom likvora dobije se umjerena pleocitoza koja je najčešće limfocitna (mada u ranoj fazi mogu dominirati neutrofili), povišeni proteini i uredna glukoza. Glavne metode za postavljanje etiološke dijagnoze su:

- Serologija u kojoj je ključna detekcija WNV-specifičnog IgM u serumu i/ili likvoru (u slučaju neuroinvazivne infekcije). Specifični IgM detektiran ELISA metodom prisutan je u ≥95% imunokompetentnih osoba do osmog dana bolesti. Ako je WNV-specifični IgM negativan, a klinički se i dalje sumnja na WNV neuroinvazivnu bolest, treba ponoviti ELISA test nakon osmog dana bolesti. Negativan nalaz tijekom rekonvalescentnog perioda isključuje ovu bolest u imunokompetentne osobe. Detekcija samo IgG nije korisna već nam govori u prilog prethodnog kontakta s virusom, a mogući su i lažno pozitivni rezultati. Zbog moguće križne reaktivnosti s drugim flavivirusima, u slučaju dokazanih križno reaktivnih protutijela dijagnoza se potvrđuje neutralizacijskim testovima (VNT, PRNT). IgM protutijela ostaju detektabilna u serumu još barem jedan do dva mjeseca nakon oporavka, ali ponekad mogu perzistirati godinu dana pa i duže, a moguća je i perzistencija IgM u likvoru. Tako bolesnici iz endemskih područja mogu imati detektabilna IgM protutijela koja nisu povezana s njihovim aktualnim

neurološkim problemom. U slučaju duge perzistencije IgM, određivanjem aviditeta IgG protutijela moguće je razlikovati nedavnu infekciju (nizak aviditet) od ranije preboljele infekcije (visoki aviditet).

- Molekularna detekcija WNV metodom RT-PCR u krvi i likvoru ima nisku osjetljivost kod imunokompetentnih, ali je značajna kod imunokompromitiranih (osobito u osoba koje primaju B-deplecijsku terapiju). Kod ovih bolesnika viremija može biti prolongirana, a razvoj protutijela odgođen ili može izostati. Kod bolesnika u akutnoj fazi bolesti veću osjetljivost ima RT-PCR iz krvi i urina.

Neuroradiološki se na MR mozga mogu naći T2/FLAIR hiperintenziteti u bazalnim ganglijama, talamusima, moždanom deblu i kralješničnoj moždini. Neuroradiološki nalaz može biti normalan u do 50% slučajeva. Nalazi MR mozga i kralješnične moždine u osoba s teškom neuroinfektivnom WNV bolesti prikazani su na slici 7.



Slika 7. Neuroradiološki nalazi kod osoba s teškim formama neuroinvazivne WNV bolesti. Odabrane CT (kompjutorizirana tomografija) i MR (magnetska rezonancija) snimke mozga i kralješnične moždine kod pacijenata s teškim neuroinvazivnim oblikom infekcije virusom Zapadnog Nila (WNV NID): (A): Nativna CT snimka mozga prikazuje fokalnu zonu krvarenja u lijevom talamusu (strelica) (B): MR mozga u FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) sekvenci u aksijalnoj ravnini prikazuje hiperintenzivan signal u krunama cerebri (strelice) (C): MR mozga u FLAIR sekvenci u aksijalnoj ravnini prikazuje visok intenzitet signala u bazalnim ganglijama (strelice) (D): MR mozga u FLAIR sekvenci u aksijalnoj ravnini prikazuje hiperintenzivan signal u mezencefalonu (strelice) (E): T2-vagani MR kralješnične moždine prikazuje hiperintenzivan signal u cervikalnoj kralješničnoj moždini (strelica).

Izvor: Santini M, Haberle S, Židovec-Lepej S, Savić V, Kusulja M, Papić N, Višković K, Župetić I, Savini G, Barbić L, Tabain I, Kutleša M, Krajinović V, Potočnik-Hunjadi T, Dvorski E, Butigan T,

Kolaric-Sviben G, Stevanović V, Gorenec L, Grgić I, Glavač F, Mehmedović A, Listeš E, Vilibić-Čavlek T. Severe West Nile Virus Neuroinvasive Disease: Clinical Characteristics, Short- and Long-Term Outcomes. *Pathogens*. 2022 Jan 2;11(1):52. doi: 10.3390/pathogens11010052. PMID: 35056000; PMCID: PMC8779330.

EEG pokazuje difuzno usporenu aktivnost, obično fronto-temporalno.

Diferencijalno-dijagnostički u prvom redu dolaze u obzir druge arbovirusne infekcije.

Liječenje neuroinvazivne bolesti koju uzrokuje WNV je simptomatsko i suportivno, budući da etiološke terapije za sada nema. Kod najtežih neuroinvaivnih slučajeva može biti potrebno liječenje u intenzivnoj jedinici zbog poremećaja svijesti ili epileptičkih napadaja.

Prognoza je varijabilna ovisno o težini neuroinvazivne bolesti i dobi. Većina bolesnika se barem djelomično oporavi, no sekvele su moguće.

5.4. Neurosifilis

Neurosifilis je spolno prenosiva infekcija SŽS koju uzrokuje bakterija *Treponema pallidum*, subspecies *pallidum*). Infekcija SŽS može biti asimptomatska ili manifestna i može se javiti u bilo kojoj fazi sifilisa, često unutar nekoliko mjeseci (rani neurosifilis), ali i godinama poslije (kasni neurosifilis). Neliječeni sifilis predstavlja rizik za teške neurološke i psihijatrijske posljedice.

Epidemiologija sifilisa

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) procjenjuje da je oko 8 milijuna odraslih osoba (15–49 godina) steklo sifilis tijekom 2022. godine.

Slučajevi kongenitalnog sifilisa (prijenos s majke na dijete) i dalje predstavljaju veliki problem – između 700.000 i 1,5 milijuna slučajeva godišnje.

Sifilis je ranije bio dominantan kod muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima, no posljednjih godina bilježi se značajan porast i među ženama, što povećava broj novorođenčadi zaražene sifilisom.

Poseban porast bilježi se i među osobama starijima od 55 godina, s povećanjem broja slučajeva više od 7 puta od 2012.

Smatra se da je do porasta incidencije sifilisa došlo zati što:

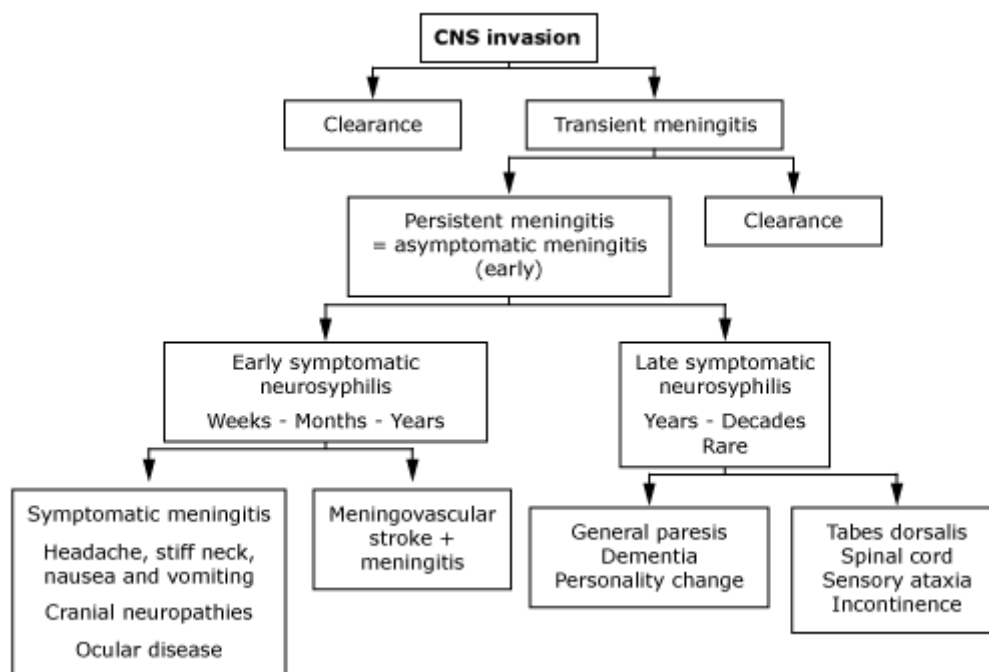
- je COVID-19 pandemija poremetila rutinsko testiranje i liječenje.
- smanjena je upotreba kondoma, više seksualnih partnera te veća upotreba aplikacija za upoznavanje.

Prenatalna skrb se nažalost smatra neadekvatnom, osobito u vulnerabilnim skupinama.

U SAD-u je 2024. odobren prvi kućni test za sifilis, dostupan bez recepta.

Sifilis ponovno postaje globalni javnozdravstveni izazov, osobito u razvijenim zemljama. Posebno zabrinjava porast kongenitalnog sifilisa, no rana intervencija i modernizacija testiranja pokazuju znakove napretka.

Prirodni tijek neliječenog neurosifilisa je prikazan na Slici 8.



Slika 8. Prirodni tijek neliječenog sifilisa (izvor:

https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis?search=neurosyphilis&source=search_result&selectedTitle=1~67&usage_type=default&display_rank=1)

Klinički oblici sifilisa su sljedeći:

- **Asimptomatski neurosifilis**
 - Nema neuroloških simptoma, ali CSL pokazuje blagu limfocitnu pleocitozu, povišenu razinu proteina ili pozitivan CSL-VDRL.
- **Simptomatski meningitis**
 - Glavobolja, ukočen vrat, mučnina, konfuzija; mogući su očni ili slušni poremećaji (uveitis, otitis).
- **Meningovaskularni neurosifilis**
 - Upala moždanih krvnih žila – ishemija ili moždani udar, obično 5–10 godina nakon infekcije.
- **Očni i otosifilis**
 - Uveitis, retinitis, vaskulitis oka; naglušost, tinitus ili gubitak sluha zbog upale slušnog živca.

- **Progresivna paraliza**
 - Progresivna demencija, promjene ličnosti, tremor, dizetrija; javlja se 10–25 godina nakon infekcije. U sklopu progresivne paralize može se javiti **tabes dorsalis** - oštećenje stražnjih stupova i korijena leđne moždine koje se manifestira ataksijom, gubitkom vlastitih refleksa i prodornim bolovima.

Za dijagnozu neurosifilisa ključni su: pravovremena klinička sumnja, serološka potvrda sifilisa i ciljana analiza likvora lumbalnom punkcijom.

Klinička sumnja

- Lumbalna punkcija se razmatra u bolesnika s neurološkim, oftalmološkim ili otološkim simptomima — bilo da je anamneza sifilisa nepoznata ili potvrđena.
- Prema CDC-u, likvor se ispituje ako postoje znakovi ili simptomi koji mogu biti posljedica sifilisa, dok u bolesnika bez neuroloških/okulo-oto simptoma punkcija nije obavezna.

Serološki testovi

- **Netreponemski testovi:** VDRL, RPR
- **Treponemski testovi:** FTA-ABS, TPPA ili TPHA, TP-EIA/CLIA (pozitivan TP-EIA/CLIA uvijek potvrditi drugačijom treponemskom metodom)
- U ranim fazama neurosifilisa oba testa gotovo uvijek daju pozitivan nalaz. U kasnijim, mogu biti negativni netreponemski testovi, zato se uvijek rade treponemski testovi koji ostaju trajno pozitivni.

Analiza likvora

- **CSL-VDRL:** vrlo specifičan — pozitivan dokazuje neurosifilis; međutim, nedovoljne osjetljivosti (~70 %).
- **CSL pleocitoza > 5 limfocita/μL** ili **proteini > 0.45 g/l** (kod HIV-negativnih bolesnika upućuju na neurosifilis čak i ako je CSL-VDRL negativan).
- **CSL-FTA-ABS ili TPPA titar ≥ 1:640:** visoka osjetljivost, upotrebljivo kad je CSL-VDRL negativan.
- Kod osoba s HIV-om, ciljana punkcija za one s RPR ≥ 1:32, CD4 ≤ 350/μL ili jer HIV može uzrokovati blagu CSL-pleocitozu.

Specifičnosti kod HIV-a

- HIV sam po sebi može izazvati blagu CSL-pleocitozu i povišenje proteina.
- Kod dobro kontroliranog HIV-a (CD4 >200/μL, nedetektabilna HIV RNA, ART) prethodno navedene promjene su rijetke, pa pleocitoza tada sugerira neurosifilis.

Liječenje neurosifilisa, očnog i otosifilisa je identično, iako ponekad uz očni ili otosifilis nemamo dokaz zahvaćenosti SŽS. Osnovni princip je da je penicilin lijek izbora. Kako

dugodjelujući benzatin-penicilin ne prodire u SŽS, potrebno je davanje benzil-penicilina intravenski.

Preporučena terapija je:

- Benzil-penicilin 3–4 milijuna IJ svakih 4 sata IV ili kontinuirana infuzija od 18–24 milijuna IJ IV dnevno kroz 10–14 dana

Nakon završetka navedene terapije, kod bolesnika sa zaostalim ili kasnim oblikom bolesti (npr. progresivna paraliza, tabes dorsalis) može se razmotriti jednokratna doza benzatin-penicilina 2.4 milijuna IJ IM, iako je korist tog dodatka teorijska.

Kod osoba alergičnih na penicilin treba prvo pokušati desenzibilizaciju kako bi se mogao primjeniti benzil-penicilin.

Ako desenzibilizacija nije moguća, alternativa je ceftriakson 2 g IV jednom dnevno tijekom 10–14 dana.

Ako se radi o osobi preosjetljivoj na cefalosporine iznimno se može dati alternativna terapija doksicilin 200 mg oralno kroz 21–28 dana.

Ako klinička slika i serologija ukazuju na neurosifilis (kompatibilni simptomi, pozitivni serumski RPR/VDRL) iako je CSL-VDRL negativan, obično se provodi IV terapija benzil-penicilinom zbog visoke lažno-negativne stope CSL-VDRL (do 70%).

Zaključno se za liječenje neurosifilisa, očnog i otosifilisa može reći da je jedini dokazano učinkoviti lijek benzil-penicilin primjenjen intravenski, alternativa je ceftriakson u slučaju alergije, dok je peroralni doksciklin najlošija opcija koja se daje u nedostatku prethodno navedenih lijekova.

5.5. Mijelitis

Važno je razlikovati pojmove mijelopatija i mijelitis, iako oba označavaju oštećenje leđne moždine uslijed patološkog procesa. Mijelopatija je širi pojam koji označava bilo kakvu disfunkciju leđne moždine nastalu zbog različitih uzroka, poput vaskularnih, degenerativnih ili kompresivnih promjena. Nasuprot tome, mijelitis je specifično upalni proces u leđnoj moždini, koji se treba dodatno klasificirati nakon što se utvrdi uzrok. Transverzalni mijelitis (TM) se definira kao bilateralni medularni sindrom (simetričan ili nesimetričan) koji zahvaća motoričke, senzorne i autonomne sustave ili kao lezija na MR-u koja zahvaća više od 50% poprečnog presjeka leđne moždine. Može biti kompletni ili parcijalni. Pacijenti s TM pokazuju veliku heterogenost u tipu i lokaciji ozljede – može biti zahvaćena samo siva tvar, samo bijela tvar ili oboje. Uglavnom su zahvaćena starija djeca i mladi odrasli. TM može biti ozbiljno stanje s mogućim lošim ishodom u smislu trajnih neuroloških deficita i velikim utjecajem na radni kapacitet u približno jedne trećine bolesnika. MR je postao ključan u dijagnostici i prognozi TM, a omogućuje i identifikaciju longitudinalno ekstenzivnog transverznog mijelitisa (LETM), koji se definira kao lezija koja se proteže kroz tri ili više uzastopnih kralježničnih segmenata u sagitalnoj ravnini.

Klinički, TM se obično manifestira kao akutna ili subakutna mijelopatija, pri čemu je najčešće zahvaćen torakalni dio leđne moždine, a klinički simptomi dosežu maksimum između 4 sata i 21 dana od početka bolesti.

TM biti idiopatski kada se nakon detaljne obrade ne utvrdi uzrok.

Sekundarni TM javlja se u sklopu drugih bolesti, kao što su:

- Idiopatske demijelinizacijske bolesti poput multiple skleroze (MS), optičkog neuromijelitisa (engl. neuromyelitis optica (NMO)) i akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM)
- Infektivne bolesti (bakterijske, virusne, parazitske, gljivične)
- Sekundarne upalne bolesti, uključujući paraneoplastične sindrome i sistemske autoimune bolesti poput sistemskog eritematoznog lupusa
- Postvakcinalne imunološke reakcije

Najčešći infektivni uzroci transferalnog mijelitisa prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11. Najčešći infektivni uzročnici transferalnog mijelitisa

Vrsta uzročnika	Specifični uzročnici	Dijagnostika	Liječenje
Virusi	Enterovirusi (npr. poliovirus, EV-D68, EV-A71), Herpes simplex virus (HSV-1, HSV-2), Varicella-zoster virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), West Nile virus, HIV	Lumbalna punkcija (citološko-kemijska analiza, PCR virusa iz likvora), Serologija (IgM, IgG), MR kralježnične moždine (hiperintenzitet T2 u središnjoj sivoj tvari ili transverzalno)	HSV, VZV: aciklovir i.v., CMV: ganciklovir ± foscarnet, HIV: antiretrovirusna terapija (ART), Enterovirusi: suportivno, West Nile virus: suportivno
Bakterije	Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis, Brucella spp., Listeria monocytogenes	Lumbalna punkcija (citologija, biokemija, PCR, kultura), Serološki testovi (ELISA, Western blot), MRI, Hemokulture, PCR iz krvi/likvora	M.pneumoniae: makrolidi ili tetraciklini (ovisno o dobi), Sifilis: penicilin G i.v., B. burgdorferi: ceftriakson i.v., TBC: kombinirana antituberkulozna terapija, Brucella: doksiciklin + rifampicin ± streptomycin, Listeria: ampicilin ± gentamicin
Gljivice	Cryptococcus neoformans, Candida	Lumbalna punkcija (India ink, antigeni, kultura), MRI s	kriptokok: amfotericin B + flucitozin, zatim flukonazol, Candida: ehinokandini ili

	spp., <i>Aspergillus</i> spp. (rijetko)	gadolinijem, Hemokulture, β -D-glukan / galaktomanan	amfotericin B, <i>Aspergillus</i> : vorikonazol
Paraziti	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Schistosoma</i> spp., <i>Trypanosoma</i> spp.	Serologija (IgG, IgM), PCR (likvor, krv), MRI	<i>Toxoplasma</i> : pirimetamin + sulfadiazin + folinična kiselina, <i>Schistosoma</i> : prazikvantel, <i>Trypanosoma</i> : suramin ili melarsoprol (ovisno o vrsti i fazi bolesti)

S obzirom da se smatra kako je upala uzrokovana imunološkim mehanizmom, prva linija liječenja su kortikosteroidi (metilprednizolon: 30 mg/kg/dan (maks. 1 g/dan) i.v. kroz 3–5 dana, nakon toga se često prelazi na peroralni prednizon s postupnim smanjenjem doze tijekom nekoliko tjedana), s ciljem smanjenja edema i upalne aktivnosti. U bolesnika koji ne reagiraju na kortikosteroide je indicirana plazmafereza. Najčešće se provodi 5–7 ciklusa u razmaku od 1–2 dana. Posebno korisna kod TM autoimunog porijekla (npr. AQP4-IgG pozitivna–NMO), a kao alternativa plazmaferezi ili dodatna terapija ako su steroidi neučinkoviti u obzir dolaze i IVIG (2 g/kg tijekom 2–5 dana).

5.6. Intrakranijski i spinalni apscesi

Intrakranijski apsces je lokalizirana kolekcija gnoja unutar moždanog parenhima (moždani apsces), subduralnog ili epiduralnog prostora.

Patogeneza

Apscesi mozga najčešće nastaju putem dva glavna mehanizma:

1. Kontinuirano širenje infekcije iz nekog parameningealnog žarišta

- Dentalne infekcije: često se šire u frontalne režnjeve.
- Sinusne infekcije (frontalni i etmoidni sinusitis): na frontalni režanj.
- Otogene infekcije (upale srednjeg uha i mastoiditis): na temporalni režanj i mali mozak.
- Penetrantne ozljede glave: metci i strana tijela mogu izazvati odumiranje moždanog tkiva i kasniji razvoj infekcije – čak godinama nakon ozljede!
- Postoperativne infekcije nakon neurokirurških zahvata: mogu se razviti odgođeno, sa simptomima koji nastupaju 3 do 15 mjeseci nakon operacije.
- Facijalna trauma: rijetko, ali može uzrokovati izravnu invaziju bakterija i nastanak apscesa.

2. Hematogeno širenje (putem krvi)

Obično rezultira višestrukim apscesima, smještenima u području srednje moždane arterije, osobito na granici sive i bijele tvari gdje je protok krvi usporen, što pogoduje taloženju septičkih embolusa. Mikroinfarkti oštećuju krvno-moždanu barijeru i omogućuju prodor bakterija u moždano tkivo.

Primarne infekcije koje mogu dovesti do hematogenog širenja uključuju:

- Kronične plućne infekcije (npr. apsces pluća, empijem), osobito kod bronhiektazija ili cistične fibroze
- Infekcije kože i mekih tkiva
- Pelvične i intraabdominalne infekcije
- Invazivni ezofagealni zahvati (dilatacija, sklerozacija varikoziteta)
- Bakterijski endokarditis (2–4% slučajeva)
- Cijanotične prirođene srčane greške (najčešći uzrok kod djece)

U 20–40% slučajeva ne može se identificirati primarni izvor infekcije (kriptogeni).

Prema učestalosti, apscesi su najčešće lokalizirani u:

- Frontalnom ili temporalnom režnju
- Frontoparijetalnoj regiji
- Parijetalnom režnju
- Malom mozgu (cerebelum)
- Okcipitalnom režnju

Histopatologija

Rana faza (1–2 tjedna): loše ograničena lezija, izražen edem i akutna upala, nema nekroze – naziva se cerebritis

Kasna faza (od 2–3 tjedna nadalje): nekroza i likvefakcija (omekšanje tkiva), formiranje fibrozne kapsule oko lezije

Etiologija

Uzročnici apscesa mozga su vrlo raznoliki i ovise o mjestu primarne infekcije, dobnoj skupini (uzročnici često različiti kod djece i odraslih) te imunološkom statusu domaćina.

Izolirani mikroorganizmi često upućuju na izvor infekcije i potencijalno neprepoznatu osnovnu bolest.

1. Anaerobne bakterije - vrlo česte, osobito one koje potječu iz normalne flore usne šupljine.

Kod intraabdominalnih ili zdjeličnih infekcija, mogu hematogenim putem dospjeti u mozak, te često odražavaju crijevnu ili vaginalnu floru.

Najčešće izolirane anaerobne bakterije u apscesima mozga: *Bacteroides spp.* (uključujući *B. fragilis*), *Prevotella melaninogenica*, *Propionibacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Actinomyces spp.*

2. Aerobni gram-pozitivni koki: *Streptococcus milleri* (izražena proteolitička aktivnost, sklonost stvaranju apscesa), Mikroaerofilni streptokoki, *Staphylococcus aureus* (osobito kod endokarditisa, traume, neurokirurgije), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes* (češći u dječjoj dobi).

3. Gram-negativni bacili - rijetki uzročnici: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*

Kod imunokompromitiranih bolesnika u obzir dolaze i toksoplazmoza (*Toxoplasma gondii*), *Nocardia spp.* te gljivični uzročnici (*Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* i *Coccidioides immitis*)

Cisticerkoza (*Taenia solium*) također može uzrokovati promjene slične apscesu, osobito kod imigranata iz endemskih područja.

Klinička slika

Simptomi apscesa mozga obično se razvijaju postupno (prosječno kroz 2 tjedna) i često su nespecifični, što može odgoditi postavljanje dijagnoze.

Glavobolja je najčešći simptom, a uglavnom je lokalizirana ipsilateralno s apscesom, iako može biti i difuzna. Kod pacijenata s cijanotičnim srčanim greškama i neobjašnjivom glavoboljom, uvijek treba isključiti apsces mozga.

Oko 15% bolesnika ima pozitivan meningitički sindrom, i to najčešće kod apscesa u okcipitalnom režnju ili kod prodora apscesa u lateralne ventrikule.

Znak intrakranijskog apscesa mogu biti i poremećaji svijesti/mentalnog statusa. Kod frontalnog apscesa mogu se javiti suptilni poremećaji pažnje i prosuđivanja. Letargija može napredovati do kome, najčešće zbog edema i povišenog intrakranijskog tlaka, što je loš prognostički znak.

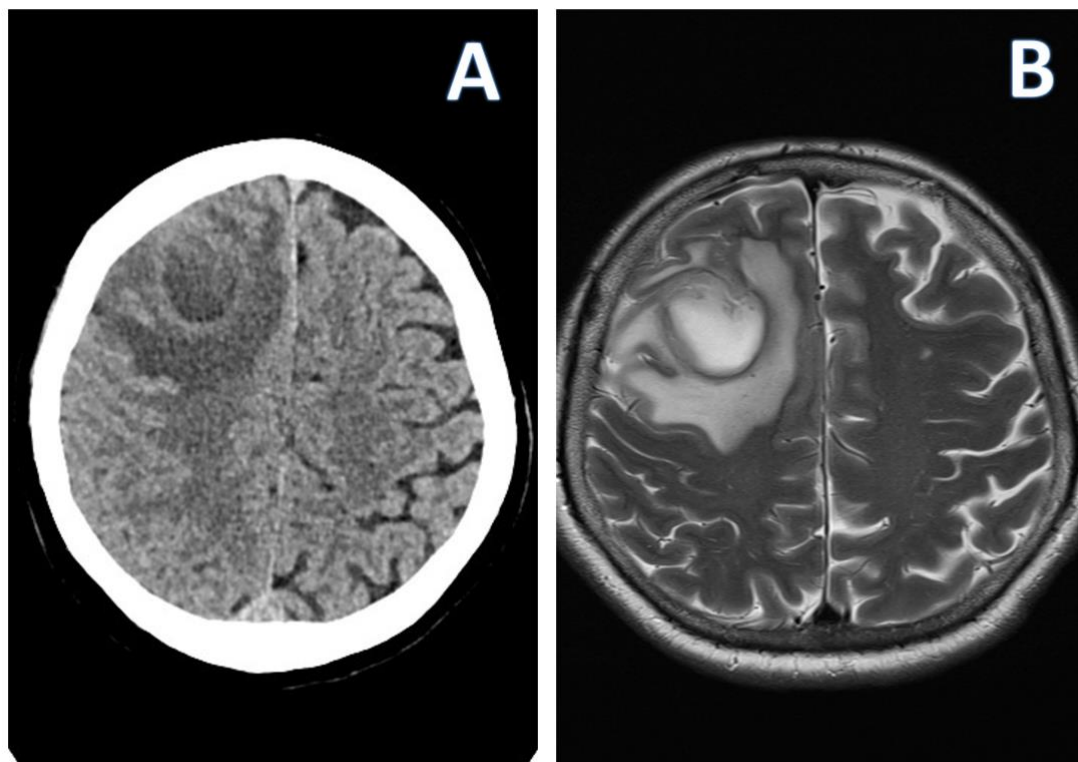
S obzirom da je samo oko 45-50% bolesnika febrilno, izostanak vrućice ne isključuje dijagnozu!

Fokalni neurološki ispadi javljaju se u polovice bolesnika, obično danima do tjednima nakon početka glavobolje. Vrsta deficita ovisi o lokalizaciji apscesa. Pareze kranijalnih živaca (n. III i VI) mogu nastati zbog povišenog intrakranijskog tlaka, a edem papile je kasni znak povišenog intrakranijskog tlaka i nalazi se u oko 25% slučajeva. Epileptički napadi (fokalni ili grand mal) javljaju se u 25% slučajeva, najčešće kod apscesa u frontalnom režnju.

Trijada (samo u 20%): glavobolja + vrućica + neurološki ispadi!

Dijagnostika

MR je dijagnostička metoda izbora za procjenu apscesa mozga. Pretraga se izvodi uz primjenu gadolinij dietilen-triamin pentaoctene kiseline (Gd-DTPA), koja prelazi oštećenu krvno-moždanu barijeru i pojačava vidljivost lezija povećavajući intenzitet signala na T1 sekvenci. U usporedbi s CT-om, MR je osjetljiviji za otkrivanje ranog cerebritisa, bolji u detekciji satelitskih lezija i manjih lezija (do rezolucije od 1 mm), točniji u procjeni centralne nekroze, prstenastog pojačanja i cerebralnog edema te bolje prikazuje moždano deblo. Neuroradiološki prikaz apscesa mozga nalazi se na Slici 9.



Slika 9. Apsces mozga fronto-temporalno desno – A prikaz CT-om, B prikaz MR-om – uzročnik *Actinomyces odontolyticus* – slika iz digitalne arhive Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Lumbalna punkcija je kontraindicirana kod sumnje na apsces mozga zbog rizika od hernijacije.

Ukoliko se ipak slučajno izvede, analiza cerebrospinalnog likvora obično pokazuje znakove parameningealne infekcije u vidu umjerenog porasta broja leukocita (obično <500 stanica/ μL), s predominacijom mononuklearnih stanica, a vrijednosti glukoze i proteina su uredne.

Rijetko apsces može puknuti u lateralne ventrikule, što može izazvati teški, ponekad i fatalni meningitis/ventrikulitis što je hitno stanje i često zahtijeva hitno postavljanje vanjske likvorske drenaže.

Terapija

Ciljevi liječenja su sterilizacija apscesa i smanjenje mase uzrokovane nekrozom i cerebralnim edemom.

Antibiotska terapija mora biti prolongirana (6–8 tjedana) i treba se primjenjivati u visokim dozama intravenski:

- a. Ceftriakson ili cefotaksim (pokriva gram-pozitivne i gram-negativne aerobe). Ako postoji sumnja na *Pseudomonas*, zamijeniti ceftazidimom ili cefepimom.
- b. Metronidazol (koncentrira se u apscesima i djeluje na većinu anaeroba).
- c. Kloksacilin (za apsces nakon traume glave, neurokirurških zahvata ili bakterijemije uzrokovane *S. aureusom*). Ako se sumnja na meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA), koristiti vankomicin.

Neurokirurški zahvat je obično potreban za uzimanje uzorka i drenažu te se kod postavljanja dijagnoze uvijek treba konzultirati neurokirurga.

- a. Aspiracija iglom je obično metoda izbora ako su veliki, simptomatski, >2.5 cm (manje oštećenje okolnog tkiva).
- b. Otvorena resekcija se preporučuje nakon traume glave i kod gljivičnih apscesa.
- c. Kod ranog cerebritisa može se primijeniti praćenje uz učestale kontrolne snimke (CT ili MR).

Deksametazon se koristi u prisutnosti jakog fokalnog edema i poremećaja svijesti, ali ga treba izbjegavati kad je moguće, jer smanjuje kontrastno pojačanje na slikama te usporava formiranje kapsule i povećava rizik od rupture u ventrikule. Ako se koristi, intravenski deksametazon se kod odraslih primjenjuje u početnoj dozi od 10 mg, a potom 4 mg svaka 6 sati. Lijek treba prekinuti čim je to moguće (ne dulje od 4 dana).

Prognoza

Smrtnost varira od 0 do 30%. Loša prognoza je povezana s brzom progresijom tijekom hospitalizacije, komom pri prijemu te rupturom u ventrikul.

Preživjeli pacijenti često imaju visoku učestalost neuroloških posljedica (30–60%), pri čemu su najčešći ponovljeni epileptički napadi. Ovaj trajni problem najčešće nastaje nakon frontalnog apscesa mozga.

Osim **intracerebralnih** apscesa, moguće komplikacije parameningealnih žarišta su i **epiduralni i subduralni intrakranijalni apsces**, najčešće povezani s frontalnim sinusitisom, mastoiditisom i neurokirurškim zahvatima. *Staphylococcus aureus* je čest uzročnik; inače je mikrobiologija slična onoj kod apscesa mozga.

Subduralni empijem se širi brzo i često oponaša meningitis i predstavlja neurokirurško hitno stanje zbog prijetće hernijacije. Lumbalna punkcija je kontraindicirana; hitno treba učiniti CT ili MR. Smrtnost od subduralnog empijema ostaje visoka, između 14% i 18%, a prognoza je posebno loša kod pacijenata u komi. Epiduralni apsces je manje opasan, ali također zahtijeva kiruršku drenažu. Smrtnost je niska, no ako se ne liječi, infekcija se može proširiti u subduralni prostor.

Kirurška drenaža je obično potrebna i u dijagnostičke i u terapijske svrhe. Aspiracija iglom je poželjna u većini slučajeva jer smanjuje rizik od neuroloških oštećenja. Kod traumatskih apscesa preferira se otvoreni zahvat radi uklanjanja koštanih fragmenata i stranih tijela. Potpuno uklanjanje kapsule značajno povećava šanse za izlječenje kod gljivičnih apscesa mozga.

Spinalni apsces je kolekcija gnoja u epiduralnom ili subduralnom prostoru kralježnične moždine, rjeđe intramedularno.

Spinalni kanal ima prednji i stražnji epiduralni prostor koji sadrže masno tkivo i male krvne žile.

Epiduralni prostor može se inficirati putem:

- a. širenja infekcije iz osteomijelitisa ili infekcije diska.
- b. spinalne kirurgije ili uvođenja epiduralnog katetera.
- c. hematogenog širenja iz infekcija kože, mokraćnog sustava ili zloupotrebe droga intravenozno.

Simptomi i znakovi uključuju:

- a. bol u donjem dijelu leđa i povišenu tjelesnu temperaturu.
- b. radikularnu bol praćenu znakovima oštećenja donjeg motoneurona;
- c. znakove kompresije leđne moždine u kasnijim fazama (Babinski refleks, hiperrefleksija, gubitak motoričke funkcije, disfunkcija mjehura). Unutar 24 sata od početka može nastupiti nepovratna paraplegija;
- d. lokaliziranu bolnost na mjestu pritiska kralježaka u stražnjim epiduralnim apscesima.

Klasična **trijada** (samo u 10% slučajeva): bol + vrućica + neurološki deficit!

Kod pacijenata s boli u leđima i povišenom temperaturom uvijek treba razmotriti spinalni epiduralni apscs. Hemokulture su pozitivne u 60% slučajeva, a u gotovo svim slučajevima postoji značajno povišenje CRP-a. Dijagnostička metoda izbora je MR s kontrastom.

Bakteriologija epiduralnog apscesa odražava primarno mjesto infekcije. *Staphylococcus aureus*, uključujući i meticilin-rezistentni oblik (MRSA), izoliran je u više od polovice slučajeva. Gram-negativni aerobi su drugi najčešći uzrok, zatim slijede aerobni streptokoki, *Staphylococcus epidermidis* i anaerobi. *Mycobacterium tuberculosis* također je važan uzročnik, najčešće u vezi s tuberkuloznom infekcijom torakalnih kralježaka.

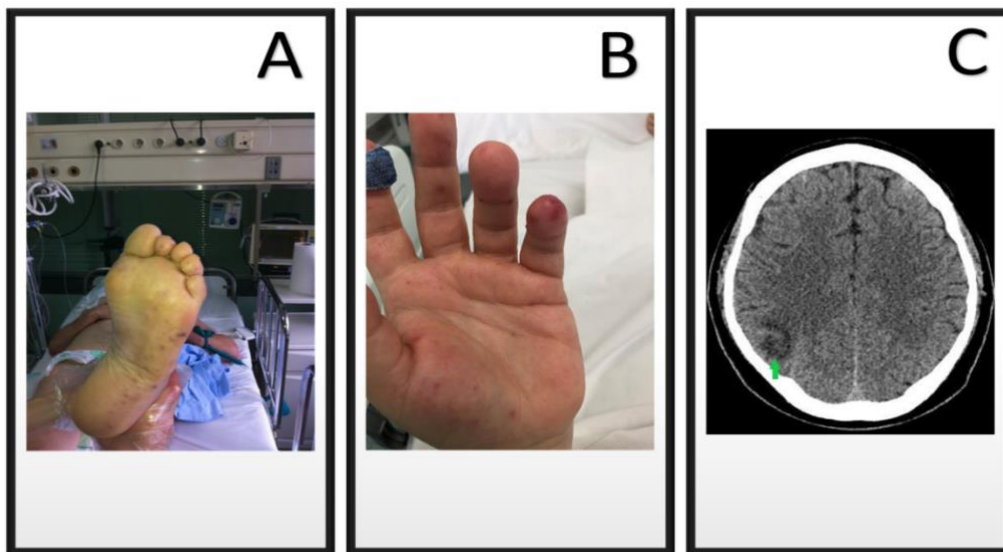
Zbog nepredvidivosti neuroloških komplikacija, kirurška dekompresija preporučuje se u svim slučajevima u kojima MR i klinički pregled ukazuju na neurološko oštećenje ili značajnu kompresiju leđne moždine (kod progresivnih neuroloških ispada ili apscesa >1.5 cm). Drenaža se uvijek kombinira s dugotrajnom antibiotskom terapijom (4–6 tjedana). Ukoliko nema neurološkog deficita, apscs je mali i imamo dobar odgovor na antimikrobno liječenje, može se nastaviti konzervativno liječenje. Kao empirijska terapija preporučuju se visoke doze

kloksacilina (ili vankomicina ako se sumnja na MRSA), ceftriaksona i metronidazola, dok se ne dobiju rezultati kultura.

5.7. Neurološke komplikacije infektivnog endokarditisa

Neurološke komplikacije infektivnog endokarditisa u najvećem broju slučajeva su posljedica embolizacije iz vegetacije lijevog srca i najčešće se zbivaju prije dolaska u bolnicu, makar su moguće i tijekom hospitalizacije. Simptomatske neurološke komplikacije su prisutne u oko 25% bolesnika s infektivnim endokarditisom, dok 70% bolesnika ima asimptomatske SŽS embolizacije.

Embolizacija tijekom infektivnog endokarditisa može imati za posljedicu moždani udar (ishemijski ili hemoragijski), infarkt kralješnične moždine, stvaranje mikotičnih aneurizmi, sljepoću (zbog embolizacije u a. centralis retinae ili zbog endoftalmitisa) imeningitis. Septička embolizacija u SŽS može imati za posljedicu stvaranje moždanih apscesa. Kod bolesnika s moždanim udarom i nerazjašnjenim febrilitetom treba razmišljati o infektivnom endokarditisu. Slike kožnih embolizacija i embolizacije u veliki mozak tijekom akutnog endokarditisa prikazane su na Slici 10.



Slika 10. Endokarditis aortne valvule uzrokovan bakterijom *Staphylococcus aureus* (meticilin osjetljiv) i embolicacije u kožu i veliki mozak. A – Janeway lezije, embolusi u krajnjim krvnim žilama na tabanima, B – Oslerov čvorić na jagodici malog prsta i Janeway lezije na tenaru, C – ishemijska lezija označena strelicom, posljedica embolizacije u veliki mozak – fotografije Marija Santini i slika iz digitalne arhive Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Uzročnik infektivnog endokarditisa koji se najčešće povezuje sa SŽS komplikacijama je *Staphylococcus aureus*. Nalaz ove bakterije u likvoru ukazuje da se možda radi o infektivnom endokarditisu.

Aдекватna antimikrobna terapija infektivnog endokarditisa smanjuje šansu za embolizaciju, tako da su embolizacije nakon 14 dana terapije iznimno rijetke.

5.8. Infekcije središnjeg živčanog sustava u imunokompromitiranih osoba

Kod imunokompromitiranih osoba u slučaju sumnje na infekciju SŽS mogući su brojni uzročnici te vrijedi nepisano pravilo – očekuj neuobičajenog uzročnika ili očekuj neuobičajenu prezentaciju uobičajenog uzročnika.

Osobitu sklonost za infekcije SŽS imaju osobe koje žive s HIV-om (engl. *persons living with HIV*) s uznapređovalom HIV infekcijom, kod kojih se najčešće javljaju: cerebralna toksoplazmoza, kriptokokni meningitis, progresivna multifokalna leukoencefalopatija te tuberkuloza SŽS.

Bitan je i WNV, osobito kod hematoloških bolesnika, bolesnika na B-deplecijskom terapijom i u primatelja solidnih organa.

Kod ostalih imunokompromitiranih osoba mogući su listerijski meningoencefalitis, pneumokokni meningitis, a kod osoba s transplantiranim organima mogući su apscesi uzrokovani bakterijom iz roda *Nocardia*.

5.8.1. Cerebralna toksoplazmoza

Toksoplazmoza je najčešća infekcija SŽS u PLWH s uznapređovalom HIV bolesti (*advanced HIV disease*). Danas se ne preporučuje koristiti naziv AIDS, jer se smatra da nosi oznaku neizlječive bolesti (što uistinu nije) te da je povezan sa značajnom stigmom.

Uzročnik je intracelularni protozoon *Toxoplasma gondii*, prisutan širom svijeta.

Bolest se akvirira peroralnim unosom oocista iz zemlje zagađene mačjim izmetom (konzumacija svježeg voća i povrća, kontakt s mačkama) te konzumacijom nedovoljno termički obrađenog mesa. Smatra se da u Europi do 80% populacije živi s latentnom *T. gondii* infekcijom. U imunokompetentnih osoba primarna infekcija je najčešće asimptomatska i ostaje u latentnom obliku doživotno. U imunokompromitiranih, osobito u PLWH s brojem CD4-stanica <100/μL, može doći do reaktivacije (rizik je oko 30%).

Klinička prezentacija je nespecifična i može uključivati glavobolju i febrilitet koji mogu i ne moraju biti prisutni, fokalne neurološke ispade, promjene svijesti od zbunjenosti do sopora i kome (moguće zbog povišenog intrakranijskog tlaka ili difuzne cerebralne bolesti). Cerebralna toksoplazmoza može biti praćena ekstracerebralnim manifestacijama (pneumonitis, korioretinitis, zahvaćenost gastrointestinalnog i muskuloskeletnog sustava).

Dijagnoza cerebralne toksoplazmoze može biti:

- presumptivna – temelji se na kliničkoj prezentaciji, imunološkom stanju pacijenta (CD4-stanice $<100/\mu\text{L}$, bez uzimanja antimikrobne profilakse), pozitivnom nalazu IgG protutijela na *T. gondii* u serumu te kompatibilnom nalazu na MR mozga

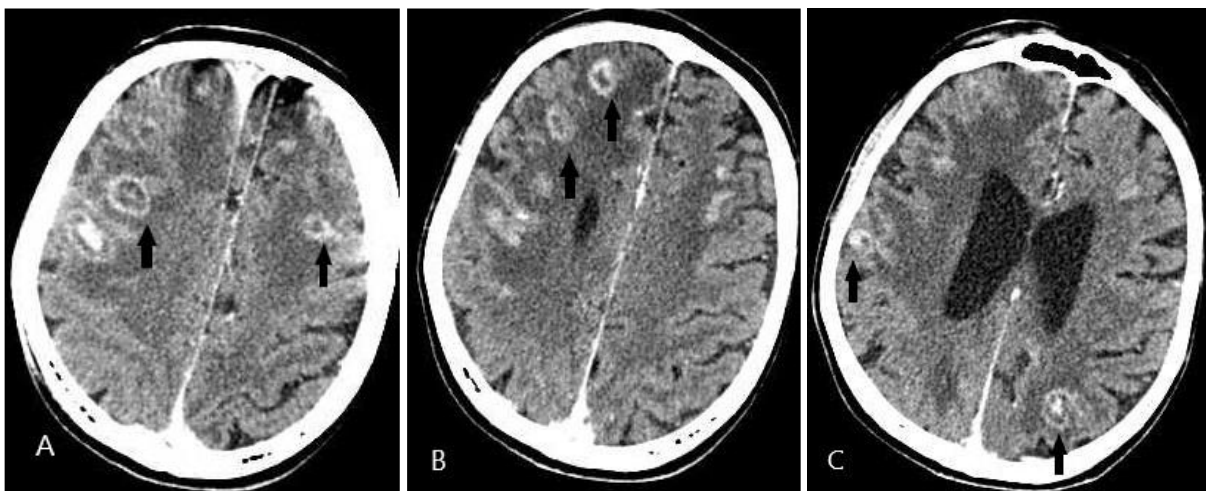
ili

- definitivna (dokaz infekcije u bioptatu mozga).

Presumptivna dijagnoza nam je važna jer se često na temelju presumptivne dijagnoze započinje terapija. Ako nema opasnosti od cerebralne hernijacije, može se učiniti lumbalna punkcija i PCR iz CSL koji presumptivnu dijagnozu čini još vjerojatnijom.

Ako nemamo zadovoljene kriterije presumptivne dijagnoze, imamo negativan nalaz PCR u likvoru i nemamo odgovor na terapiju unutar 10 do 14 dana potrebno je učiniti biopsiju mozga kako bi se došlo do definitivne dijagnoze. Negativna serologija dijagnozu čini manje vjerojatnom, ali ju ne isključuje.

Za postavljanje dijagnoze važna je MR mozga, koja je osjetljivija od CT-a. Makar, ni CT ni MR ne mogu adekvatno razlikovati toksoplazmozu od drugih SŽS lezija (npr. limfom, kriptokokom). Na MR mozga se obično vide multiple prstenaste lezije, obično praćene edemom i smještene u bazalnim ganglijima. Na Slici 11. prikazan je nalaz CT-a kod bolesnika s cerebralnom toksoplazmozom i uznapređovalom HIV infekcijom.



Slika 11. A., B., C. Postkontrastni MSCT mozga na kojem se vide multiple rubno hiperdenzne i postkontrastno intenzivno imbibirane žarišne lezije promjera do 23 mm s okolnim edemom, supratentorijalno (označene strelicama) – slika iz digitalne arhive Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir SŽS limfom, mikobakterijska infekcija, kriptokokoza, bakterijski apsces ili neuobičajena forma progresivne multifokalne leukoencefalopatije.

Postoje dvije terapijske opcije:

- Sulfadiazin plus pirimetamin plus leukovorin kroz šest tjedana
- Sulfadiazin 1000 mg oralno četiri puta dnevno kod pacijenata mase <60 kg ili 1500 mg četiri puta dnevno kod pacijenata mase ≥60 kg. Ukoliko postoji zabrinutost da pacijent neće redovito uzimati terapiju, može se dati 2000 mg sulfadiazina dva puta dnevno.
- Pirimetamin (200 mg početno, zatim 50 mg dnevno kod pacijenata mase <60 kg ili 75 mg dnevno kod mase ≥60 kg).
- Leukovorin (10 do 25 mg dnevno) radi sprječavanja mijelotoksičnosti uzrokovane pirimetaminom.
- Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) – 5 mg/kg trimetoprima i 25 mg/kg sulfametoksazola, primjenjuju se oralno ili intravenski dva puta dnevno kroz šest tjedana.

Pacijenti koji primaju bilo koju od navedenih terapijskih mogućnosti ne trebaju dodatnu profilaksu protiv *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

Za pacijente s alergijom na sulfonamide dostupne su sljedeće opcije:

- Klindamicin plus pirimetamin – klindamicin (600 mg IV ili oralno četiri puta dnevno) uz pirimetamin (200 mg početno, zatim 50 mg dnevno kod pacijenata <60 kg ili 75 mg kod težih) plus leukovorin (10-25 mg dnevno). Ova terapija zahtijeva dodatnu profilaksu protiv PCP.
- Desenzibilizacija na sulfonamide – ako pirimetamin nije dostupan, pokušava se desenzibilizacija na sulfonamide kod pacijenata koji nisu imali teške reakcije.

Ako nisu moguće gore navedene opcije daje se atovakvon na jedan od navedenih načina:

- Atovakvon (1500 mg oralno dva puta dnevno) + pirimetamin + leucovorin
- Atovakvon + sulfadiazin
- Samo atovakvon (1500 mg dva puta dnevno).

Kao adjuvantna terapija u cerebralnoj toksoplazmozi mogu se primjeniti:

- Kortikosteroidi (najčešće deksametazon 4x4 mg IV) koje ne treba davati rutinski, već kod prijeteće hernijacije zbog spaciokompresivnog učinka i pomaka medijalne linije. Treba znati da kortikosteroidi mogu maskirati kliničku sliku i onemogućiti adekvatno praćenje odgovora na ciljanu antimikrobnu terapiju.
- Antiepileptici – daju se samo bolesnicima s prethodnom anamnezom epileptičkih napada, ne rutinski.

Bolesnike treba pomno pratiti klinički i radiološki. Klinički oporavak će se pojaviti prije radiološkog. Ako nema poboljšanja ili se pacijent pogoršava usprkos antimikrobnoj terapiji unutar prvih 10 do 14 dana treba proširiti dijagnostiku (obično uključuje biopsiju mozga) u potrazi za drugim uzrokom.

Nakon šet tjedana inicijalne terapije nastavlja se sekundarna profilaksa za koju postoje sljedeće mogućnosti:

- Sulfadiazin 1000–1500 mg dvaput dnevno PO + pirimetamin 25–50 mg jednom dnevno PO + leukovorin 10–25 mg dnevno PO
- TMP-SMX 960 mg dvaput dnevno PO

Alternativno se mogu koristiti:

- Klindamicin 600 mg svakih 8 h IV + pirimetamin + leukovorin PO
- Atovakon 750–1 500 mg dvaput dnevno + pirimetamin + leukovorin ili + sulfadiazin
- Atovakon monoterapija (praćena češćim recidivima)

Sekundnu profilaksu prekidamo kod asimptomatskih osoba koje uzimaju primaju antiretrovirusnu terapiju (ART), koji imaju CD4 >200 / μ l kroz ≥ 6 mjeseci i imaju nejerljivu HIV-viremiju.

Antiretrovirusna terapija kod cerebralne toksoplazmoze se uvodi unutar 14 dana od početka liječenja kako bi se osigurao imunološki oporavak.

Prevenција toksoplazmoze kod osoba koje žive s HIV-om

Prevenција toksoplazmoze u PLWH provodi se izbjegavanjem izlaganja uzročniku te primarnom antimikrobnom profilaksom. Svim pacijentima s HIV-om i CD4 < 200 / μ l pri postavljanju dijagnoze treba odrediti anti-*T. gondii* IgG kako bi se procijenila prethodna izloženost te se postupa na sljedeći način:

- Ako ne postoji dokaz prethodne izloženosti (anti-*T. gondii* IgG negativan) savjetuju se higijenske i prehrambene mjere (izbjegavanje nedovoljno termički obrađene hrane, oprezno rukovanje mačjim izmetom itd.).
- Ako postoji dokaz prethodne izloženosti (anti-*T. gondii* IgG) i CD4 <100 / μ l: preporučuje se primarna profilaksa trimetoprim-sulfametoksazolom (TMP-SMX) 960 mg jednom dnevno (ili četiri puta tjedno) ili ako pacijent ne podnosi ovu terapiju mogu se primjeniti alternativne mogućnosti (npr. dapson + pirimetamin + leukovorin ili atovakon $\pm$ pirimetamin/leukovorin).

Primarnu profilaksu se može prekinuti nakon što su CD4 > 200 / μ l i suprimirana HIV-viremija kroz tri i više mjeseci uz primjenu ART, a ponovno se uvodi ako se CD4 snize na ≤ 200 / μ l.

Cerebralna toksoplazmoza moguća je i u bolesnika s transplantacijom krvotvornih stanica. Najčešće se javlja između 60. i 150. dana nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica. Klinički se očituje povišenim intrakranijalnim tlakom, neurološkim deficitima i/ili epi napadajima. Rizični čimbenici za razvoj cerebralne toksoplazmoze su: pozitivna serologija, izostanak profilakse trimetoprim-sulfametoksazolom, teški GvHD, ablativno kondicioniranje, T-stanična deplecija i primjena anti-timocitnog globulina (ATG).

5.8.2. Kriptokokni meningoencefalitis

Kriptokokni meningitis je dio diseminirane infekcije koju uzrokuje gljiva (kvasac) *Cryptococcus neoformans*. To je teška oportunistička infekcija koja se javlja uglavnom u PLWH s uznapređovalom HIV-infekcijom ($CD4 < 100/\mu L$). Infekcija započinje u plućima, ali se najčešće manifestira kao meningoencefalitis.

Kriptokokni meningoencefalitis se klinički očituje postupno tijekom jedan do dva tjedna, najčešće vrućicom, malaksalošću i glavoboljom, a kod 25–33 % bolesnika javlja se ukočen vrat, fotofobija i povraćanje. U težim slučajevima može uslijediti koma i fatalni ishod u roku od nekoliko dana. Diseminirana infekcija često se očituje kašljem, otežanim disanjem i kožnim osipom nalik *molluscum contagiosum*, a mogući su i gubitak vida i sluha. Rutinski laboratorijski nalazi nisu specifični, no kod teško imunokompromitiranih bolesnika često se uočava leukopenija, anemija, hipoalbuminemija i povišen udio gama-globulina.

Kod sumnje na kriptokokni meningoencefalitis, osobito u bolesnika s uznapređovalom HIV-bolesti ($CD4 < 100/\mu L$) provodi se:

- Lumbalna punkcija za mjerenje intrakranijskog tlaka i uzimanje CSL u kojem se može naći < 50 leukocita/ μL s mononuklearnom dominacijom), blago povišeni proteini, glukoza niska ili normalna, vidljivi kriptokoki u tuš preparatu (India ink), porast kolonija kriptokoka unutar 3–7 dana.
- Prije punkcije, ako postoji rizik od spaciokompresivnog procesa u SŽS, radi se CT ili MR mozga
- Kriptokokni antigenski test (CrAg test) u likvoru i serumu (posebice lateral flow dipstick) visoko je osjetljiv i specifičan te omogućuje brzu potvrdu dijagnoze.
- U praksi se sve više primjenjuju i molekularne metode (multiplex PCR, npr. BioFire FilmArray), koje u istraživanjima pokazuju $> 90\%$ osjetljivost pri visokoj koncentraciji uzročnika, ali im osjetljivost znatno opada ($< 50\%$) pri niskim koncentracijama.

Diferencijalna dijagnoza u osobe s uznapređovalom HIV-bolesti, vrućicom i glavoboljom uključuje toksoplazmozu, tuberkulozni meningitis, limfom, sifilis i progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju.

Opći pristup liječenju kriptokoknog meningoencefalitisa obuhvaća tri faze antifungalne terapije (indukcijsku, konsolidacijsku i održavajuću), kontrolu intrakranijskog tlaka, liječenje perzistentne infekcije ili relapsa te kontrolu imunorekonstruktivnog inflamatornog sindroma (IRIS).

1. Indukcijska faza

Tijekom indukcijske faze preporučuje se kombinirana terapija liposomalnim amfotericinom B (3–4 mg/kg IV dnevno) ili amfotericin B lipidnim kompleksom (5 mg/kg IV dnevno) uz flucitozin (100 mg/kg oralno podijeljeno u 4 doze) kroz najmanje dva tjedna. Trajanje se produžuje ako postoje radiološki dokazi parenhimske lezije mozga (kriptokokom) ili izostanak sterilizacije likvora.

2. Konsolidacijska i faza održavanja

Nakon indukcije provodi se konsolidacijska terapija flukonazolom 400–800 mg oralno dnevno tijekom osam tjedana, a potom se daje terapija održavanja flukonazolom 200 mg dnevno tijekom minimalno jedne godine.

3. Kontrola intrakranijalnog tlaka

Mjerenje tlaka CSL obavlja se pri inicijalnoj lumbalnoj punkciji. Ako je tlak ≥ 25 cm H₂O i prisutni su simptomi povišenog tlaka, potrebno je drenažom smanjiti tlak za 50% ili na vrijednosti ≤ 20 cm H₂O.

6. Liječenje perzistentne infekcije ili relapsa

Za liječenje perzistirajuće ili relapse ponovno se uvodi produžena indukcijska terapija (4–10 tjedana) uz kontrolu intrakranijalnog tlaka i lumbalnu punkciju za nadzor nakon dva tjedna. Konsolidacija ovisi o osjetljivosti mikroorganizma *in vitro*.

7. Liječenje imunorekonstruktivnog inflamatornog sindroma

Tijekom liječenja kriptokokne infekcije u osoba s dubokom imunosupresijom (uznapredovala HIV bolest ili druga imunosupresija) nakon uvođenja ART ili redukcije imunosupresije može se javiti imunorekonstruktivni inflamatorni sindrom (IRIS) koji predstavlja odgođenu reakciju imunološkog sustava na patogen, a koja se manifestira u trenutku kada se imunološki sustav oporavlja, tj. rekonstruira. Kliničko očitovanje IRIS-a može u potpunosti nalikovati akutnoj infekciji.

Kod IRIS-a se antifungalna terapija ne prekida. Blage manifestacije liječe se simptomatski, a u težim slučajevima s povišenim intrakranijalnim tlakom daju se kratkotrajno oralni glukokortikoidi.

Kod bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom kriptokokni meningitis i tuberkulozni meningitis su jedine oportunističke infekcije u kojima se ART odgađa za najmanje četiri tjedna od početka liječenja oportunističke infekcije, dok se u svim ostalim oportunističkim infekcijama ART može započeti unutar 14 dana.

5.8.3. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je rijetka, ali često smrtonosna demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava uzrokovana reaktivacijom JC poliomavirusa (JCV).

PML se najčešće javlja kod osoba s teškom imunodeficijencijom:

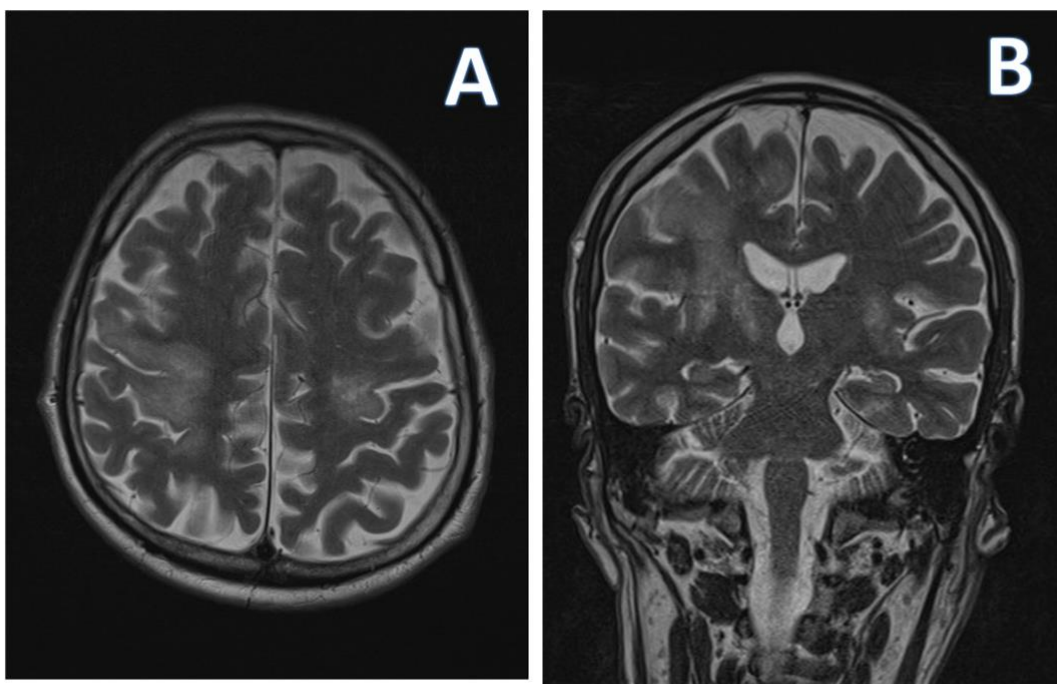
- HIV/AIDS (posebno pri CD4 <200 stanica/ μ L)
- Hematološki maligniteti
- Primatelji transplantata
- Terapija monoklonskim protutijelima (npr. natalizumab, rituksimab)

- Autoimune bolesti (npr. SLE)
- Rijetke primarne imunodeficijencije (npr. idiopatska CD4+ limfopenija)

Klinički oblici

- **Klasični PML:** postupno nastaju neurološki ispadi kao što su hemipareza, ataksija, poremećaji vida, kognitivni deficit. Epileptički napadi su mogući.
- **Upalni oblik (PML-IRIS):** nastaje tijekom IRIS-a, posebno nakon započinjanja ART-a u HIV pozitivnih bolesnika ili nakon prekida imunosupresiva (npr. natalizumaba).
- **Varijante JCV infekcije:** cerebelarna JCV neuronopatija, JCV encefalopatija i JCV meningitis.

Tipične promjene na MR mozga uključuju multifokalne lezije bijele tvari bez spaciokompresivnog učinka i bez kontrastnog pojačanja, najčešće u parieto-okcipitalnim ili frontalnim režnjevima. Na Slici 12. prikazan je MR u osobe s uznapredovalom HIV bolesti i PML-om.



Slika 12. MR mozga u osobe s uznapredovalom HIV infekcijom i PML-om – A i B brojne promjene bijele tvari bez spaciokompresivnog učinka parijeto-temporalno bilateralno – slika iz digitalne arhive Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Dijagnoza se postavlja na temelju:

- Subakutnih neuroloških simptoma i nalaza MR-a u imunosuprimiranih.
- Lumbalne punkcije i PCR-a na JCV u CSL.
- Ako je PCR negativan, treba ponoviti LP i PCR te razmotriti biopsiju mozga gdje se virus može dokazati u biopsiranom tkivu.

Diferencijalna dijagnoza

- U osoba koje žive s HIV-om: HIV encefalopatija, primarni CNS limfom (PCNSL)
- U non-HIV pacijenata: moždani udar, tumori, vaskulitis, PRES, virusni encefalitis (npr. VZV)
- U pacijenata s multiplom sklerozom teško je razlikovati PML od MS relapsa, ali postoji razlika u distribuciji i obliku lezija na MR-u.

Zaključno se može reći da je PML ozbiljna neuroinfekcija povezana s imunosupresijom.

Kako nema specifičnog antivirusnog lijeka za JCV, liječenje PML-a se temelji na obnavljanju T-staničnog odgovora uvođenjem ART-a kod HIV-a, povlačenju imunosupresije kod drugih bolesnika te plazmaferezi i davanju kortikosteroida kod natalizumabom uzrokovanog PML-a. Eksperimentalni pristupi (checkpoint inhibitori, citokini, virus-specifične T stanice) obećavaju, ali zahtijevaju daljnje kliničke studije.

5.8.4. Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava

Tuberkuloza SŽS pojavljuje se u četiri glavna klinička oblika: tuberkulozni meningitis, intrakranijalni i/ili spinalni tuberkulom, spinalni arahnoditis te transverzalni mijelitis. U dijelovima svijeta s visokom prevalencijom tuberkuloze i čestim postprimarnim diseminacijama—osobito među djecom i mladim odraslima—svi su ovi oblici relativno česti, dok se u područjima s niskom učestalošću bolesti (npr. Zapadna Europa, Sjeverna Amerika) najčešće susreće tuberkulozni meningitis. HIV-infekcija značajno povećava rizik diseminirane i tuberkuloze SŽS, čak do pet puta više u odnosu na osobe bez HIV-a, uz dodatni porast rizika ako su CD4+ limfociti <100/μl.

Patogeneza tuberkuloznog meningitisa započinje hematogenim rasapom bakterija tijekom primarne infekcije ili reaktivacije *M. tuberculosis*. Tada se u moždanim strukturama i okolnim meningama formiraju mikroskopski tuberkuli, tzv. Richovi fokusi. Ruptura jednog ili više navedenih fokusa u subarahnoidni prostor izaziva upalnu reakciju. Nastaje gust, želatinasti eksudat koji je najizraženiji na bazi mozga. Na ovom mjestu se stvara postupno fibroza koja obavija kranijalne živce i žile Willisova kruga, izazivajući poremećaj funkcije kranijalnih živaca i obično višestruke, bilateralne infarkte u periventrikularnim područjima (najčešće u bazalnim

ganglijima, talamusu i unutarnjoj kapsuli). Istodobno, mnogi bolesnici razvijaju komunikantni hidrocefalus zbog poremećaja cirkulacije i resorpcije CSL-a.

Tuberkulomi predstavljaju konglomerate granuloma. Mogu biti asimptomatski, ali se mogu manifestirati i glavoboljom, epileptičkim napadima, fokalnim neurološkim ispadima te znakovima povišenog intrakranijskog tlaka. Na CT-u i MR-u su vidljivi kao dobro ograničene lezije s prstenastom kontrastnom imbibicijom i okolnim edemom. Dijagnoza se postavlja kombinacijom epidemioloških podataka, neuroradioloških pretraga i često dokaza tuberkuloze iz nekog drugog zahvaćenog organa. Definitivna dijagnoza se potvrđuje biopsijom s histološkim prikazom granuloma i acidorezistentnih bacila.

Spinalni arahnoiditis nastaje raspadom spinalnih granuloma ili širenjem iz tuberkuloznih procesa na kralješcima (Pottova bolest). U spinalnom arahnoiditisu inflamatorni eksudat obavlja korijene živaca i samu leđnu moždinu, uzrokujući subakutnu radikulomijelopatiju: kombinaciju bolnih parestezija, osjetnih poremećaja, slabosti mišića i poremećaja funkcije sfinktera. Na MR-u se vidi difuzno pojačani signal meninga i korijena, a u cerebrospinalnoj tekućini je karakteristično izrazito povišenje proteina i umjerena limfocitna pleocitoza.

Transverzalni mijelitis predstavlja akutnu ili subakutnu upalu segmenta leđne moždine koja može biti dio tuberkuloznog meningitisa. Klinički se očituje motoričkim ispadima (paraparezom ili kvadriparezom), senzornim ispadima te autonomnim poremećajima (problemi s mokrenjem i pražnjenjem crijeva). MR snimke obično otkrivaju longitudinalno produžene lezije moždine koje zahvaćaju najmanje tri susjedna segmenta, često uz meningealnu imbibiciju kontrastom. Analiza CSL-a pokazuje izrazito visoke razine proteina i upalu, uz dokaz *Mycobacterium tuberculosis* u likvoru ili iz ekstraneuralnih uzoraka.

Dijagnostika tuberkuloznog meningitisa

Klinička sumnja i inicijalna evaluacija

Sumnja na tuberkulozni meningitis javlja se kod bolesnika s **subakutnom prezentacijom** (ukočen vrat, glavobolja, povišena temperatura, povraćanje) te **epidemiološkim rizicima** (osobna ili obiteljska anamneza tuberkuloze, izloženost zaraženima, boravak u endemskim područjima). Ako se sumnja na plućnu tuberkulozu, bolesnika treba odmah **hospitalizirati i izolirati** uz mjere zračne izolacije.

Dijagnoza tuberkuloze središnjeg živčanog sustava

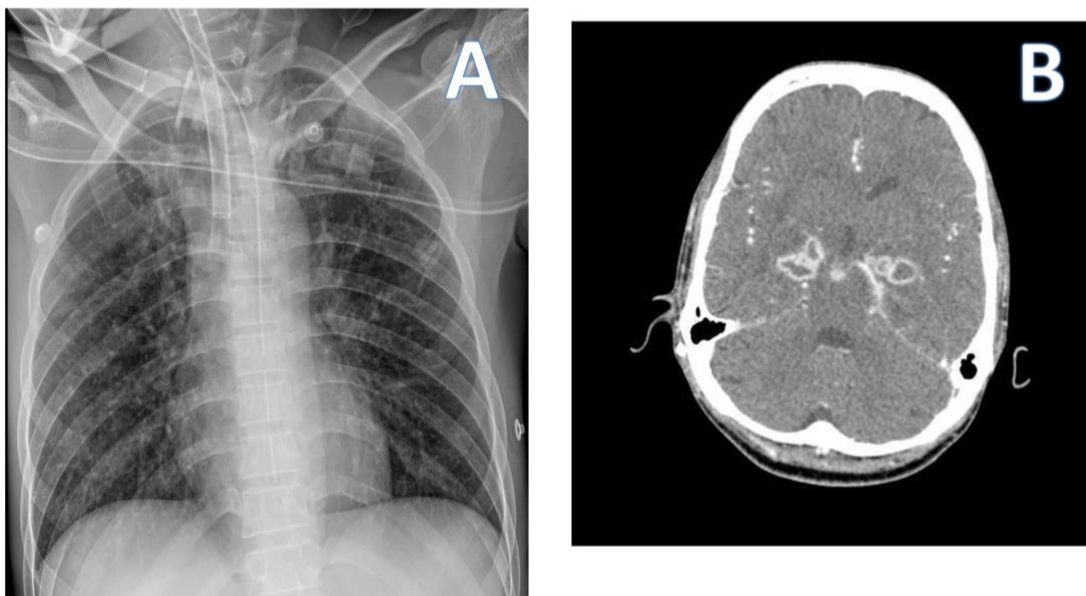
Dijagnostička obrada

1. Lumbalna punkcija – potrebno je:

- Izmjeriti tlak otvaranja koji je obično povišen (180–300 mmH₂O)
- Odrediti broj i vrstu leukocita - 100–500 stanica/μL, uglavnom limfociti (u ranoj fazi mogu dominirati neutrofili),
- Izmjeriti koncentraciju proteina i glukoze (uz paralelno određivanje glukoze u serumu) – proteini su obično povišeni, a glukoza izrazito snižena,

- Učiniti bojanje na acidorezistentne bacile (bojane po Ziehl-Nielsenu) i kultivaciju na posebnoj podlozi
 - Učiniti molekularnu analizu na *M. tuberculosis* (obično je potreban veći volumen likvora). WHO preporučuje korištenje Xpert MTB/RIF Ultra kao početni test, alia ko je ovaj tekst negativan ne može se isključiti tuberkulozu središnjeg živčanog sustava.
 - Adenozin-deaminaza (ADA) u likvoru može pomoći u dijagnozi, ali nije specifičan test jer razina može biti povišena i u drugim infekcijama.
2. **Neuroradiologija** – prije LP preporučuje se učiniti **CT mozga** (osobito kod znakova povišenog intrakranijskog tlaka poput papiledema, poremećaja svijesti, fokalnih neuroloških ispada) kako bi se isključila prijetuća hernijacija. Osjetljivija pretraga je **MR mozga**. Na neuroradiološkim snimkama mogu se naći:
- hidrocefalus,
 - bazilarni eksudat,
 - infarkte periventrikularne regije,
 - tuberkulomi.

Na Slici 13. je prikazan RTG pluća kod bolesnika s milijarnom tuberkulozom pluća I MR mozga s tuberkulomima.



Slika 13. Slika A RTG pluća – milijarna tuberkuloza pluća, Slika B MR mozga – tuberkulomi u području bazalnih cisterni bilateralno – slika iz digitalne arhive Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

RTG pluća – kod sumnje na istodobnu plućnu TBC.

Biopsija organa ovisno o lokalizaciji infekcije – ako su zahvaćeni drugi organi (limfni čvorovi, koštana srž), mogu se uzeti uzorci za histološku i mikrobiološku potvrdu.

Testiranje na HIV – obavezno je zbog česte koinfekcije tuberkulozom i HIV-om.

Diferencijalna dijagnoza

- Stanja slična tuberkuloznom meningitisu:
- Gljivični meningitis (npr. kriptokokoza)
- Neurobruceloza
- Infiltracija središnjeg živčanog sustava malignim stanicama
- Sarkoidoza
- Autoimune bolesti (npr. SLE)

Liječenje tuberkuloznog meningitisa

Kod tuberkuloznog meningitisa potrebno je odmah započeti empirijsku terapiju antituberkuloticima uz kortikosteroide jer svaki dan odgađanja terapije pogoršava ishod liječenja. Ako je prisutan hidrocefalus može biti potrebno postavljanje ventrikularne drenaže.

Liječenje tuberkuloznog meningitisa temelji se na istim principima kao i liječenje plućne tuberkuloze, ali s duljim trajanjem terapije i oprezom u pogledu prodora lijekova u SŽS. Preporuke se temelje na smjernicama CDC-a, britanskog društva za infektivne bolesti i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO).

Standardna terapija se sastoji od intenzivne i kontinuirane faze:

- **Intenzivna faza:** izoniazid, rifampicin, pirazinamid i četvrti lijek (najčešće etambutol) kroz dva mjeseca
- **Kontinuirana faza:** izoniazid i rifampicin kroz sedam do 10 mjeseci.

Ukupno trajanje liječenja je najčešće devet do 12 mjeseci. Kod djece se umjesto etambutola često koristi etionamid ili streptomycin zbog bolje penetracije u SŽS i mogućih oštećenja vida.

Levofloksacin, etionamid i streptomycin su alternativne opcije u liječenju.

Liječenje rezistentne tuberkuloze

Izoniazid-rezistentna tuberkuloza

- **Intenzivna faza:** rifampicin, pirazinamid, etambutol i fluorokinolon (npr. levofloksacin) kroz dva mjeseca.
- **Kontinuirana faza:** rifampicin, pirazinamid i fluorokinolon kroz najmanje 10 mjeseci.

Multirezistentna tuberkuloza

- Potrebno je najmanje pet djelotvornih lijekova (npr. levofloksacin, kanamicin, etionamid, linezolid, pirazinamid) kroz 18 do 24 mjeseca.
- Odabir terapije temelji se na rezultatima testiranja osjetljivosti i penetraciji lijekova u SŽS.

Ako se radi o osobi koja živi s HIV-om postoje sljedeće mogućnosti:

- Kod osoba koje već primaju ART treba razmotriti prilagodbu ART lijekova zbog interakcija s rifampicinom.
- Kod osoba koje prethodno nisu uzimale ART, uvođenje ART-a treba odgoditi za barem četiri tjedna kako bi se smanjio rizik od IRIS-a.
- Kod bolesnika koji imaju CD4 <50/μL može se razmotriti ranije uvođenje ART-a uz strogo praćenje.

WHO predviđa i primjenu skraćenog šestomjesečnog liječenja za djecu i adolescente bez HIV infekcije i bez znakova rezistencije. No, tradicionalni režim je i dalje prvi izbor zbog veće učestalosti sekvela povezanih sa skraćenim liječenjem.

- Kod tuberkuloze SŽS smjernice Svjetske zdravstvene organizacije predviđaju adjuvantno davanje kortikosteroida kroz šest do osam tjedana na sljedeći način:
- Osobe >14 godina – deksametazon 0.3–0.4 mg/kg/dan IV kroz 2 tjedna, potom postupno smanjenje.
- Djeca ≤14 godina – deksametazon 0.6 mg/kg/dan IV 4 tjedna s postupnim smanjenjem. Alternativa: oralni prednizon 2 mg/kg/dan.

Adjuvantno davanje kortikosteroida temelji se na meta-analizama koje pokazuju smanjenje smrtnosti bez povećanja ozbiljnih neželjenih učinaka. Kod osoba koje žive s HIV-om i tuberkulozom SŽS dokazi o pozitivnom učinku adjuvantne terapije kortikosteroidima su ograničeni, ali se ona ipak preporučuje obzirom na težinu bolesti i moguće neželjene ishode.

5.9. Nozokomijalne infekcije SŽS

Bolnički (nozokomijalni) bakterijski meningitis ima rastuću incidenciju zbog sve većeg broja pacijenata koji su podvrgnuti neurokirurškim zahvatima i ugradnji medicinskih uređaja u moždane komore. Bakteriologija bolničkog meningitisa znatno se razlikuje od meningitisa stečenog u zajednici. Dominiraju razne vrste stafilokoka (*S.aureus*, KNS) i streptokoka te gram-negativne bakterije (*E. coli* i *Klebsiella*).

Infekcije sustava za odvodnju likvora (tzv.“shunt-meningitisi”)

Infekcija sustava za odvodnju likvora (najčešće ventrikularno-peritonejska (VP) drenaža) čest je uzrok zatajenja te se klinički manifestira znakovima povišenog intrakranijskog tlaka i hidrocefalusa, uključujući poremećaj svijesti, mučninu, povraćanje, glavobolju te razdražljivost kod male djece. Riječ je o najčešćoj komplikaciji kirurškog postavljanja tog sustava – javlja se

u čak više od 11% slučajeva! Najčešće se pojavljuje unutar šest mjeseci od postavljanja, a obično je uzrokovana intraoperativnom kontaminacijom kožnom florom plastične cijevi sustava te stvaranjem biofilma. Uzročnici su uglavnom *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, enterokoki, *Bacillus subtilis* i korinebakterije (prije nazvane difteroidima), rjeđe bolnički gram-negativni patogeni (poput *Pseudomonasa*), a liječenje predmijeva ekstirpaciju inficirane VP drenaže i privremeno postavljanje vanjske likvorske drenaže do sterilizacije likvora.

Nekoliko kliničkih pokazatelja povećava vjerojatnost da je uzrok disfunkcije VP drenaže upravo infekcija:

- nedavna revizija VP drenaže
- povišena tjelesna temperatura
- leukocitoza > 15.000/ μ l
- u bolesnika s VP drenažom, iako rjeđe, prisutnost abdominalne boli i znakova peritonitisa vrlo su prediktivni za infekciju tog sustava

Dijagnostički pristup kod bolesnika sa sumnjom na infekciju sustava za odvodnju likvora uključuje:

- neuroimaging za procjenu mehaničke disfunkcije drenaže: CT glave (osjetljivost 53–92%) ili brza MR snimka mozga (osjetljivost 51–59%).
- analizu likvora putem lumbalne punkcije ili aspiracije iz samog sustava.

Neurokirurška konzultacija neophodna je u svakom slučaju sumnje na infekciju sustava.

Empirijska antimikrobna terapija mora biti usmjerena protiv kožne flore i nozokomijalnih patogena, a odabir antibiotika treba temeljiti na lokalnim epidemiološkim podacima i preporukama, s obzirom na sve češću prisutnost rezistentnih sojeva.

6. Upale SŽS koje nisu infekcije (autoimuni i postinfektivni encefalitis)

Upalne bolesti središnjeg živčanog sustava obično asociramo na infekcije, no važno je prepoznati i one oblike upala koje nisu direktno izazvane patogenim mikroorganizmima. Među njima su autoimuni i postinfektivni meningitisi, koji se mogu pojaviti kao posljedica disfunkcije imunološkog sustava, često nakon infekcija ili drugih imunoloških okidača.

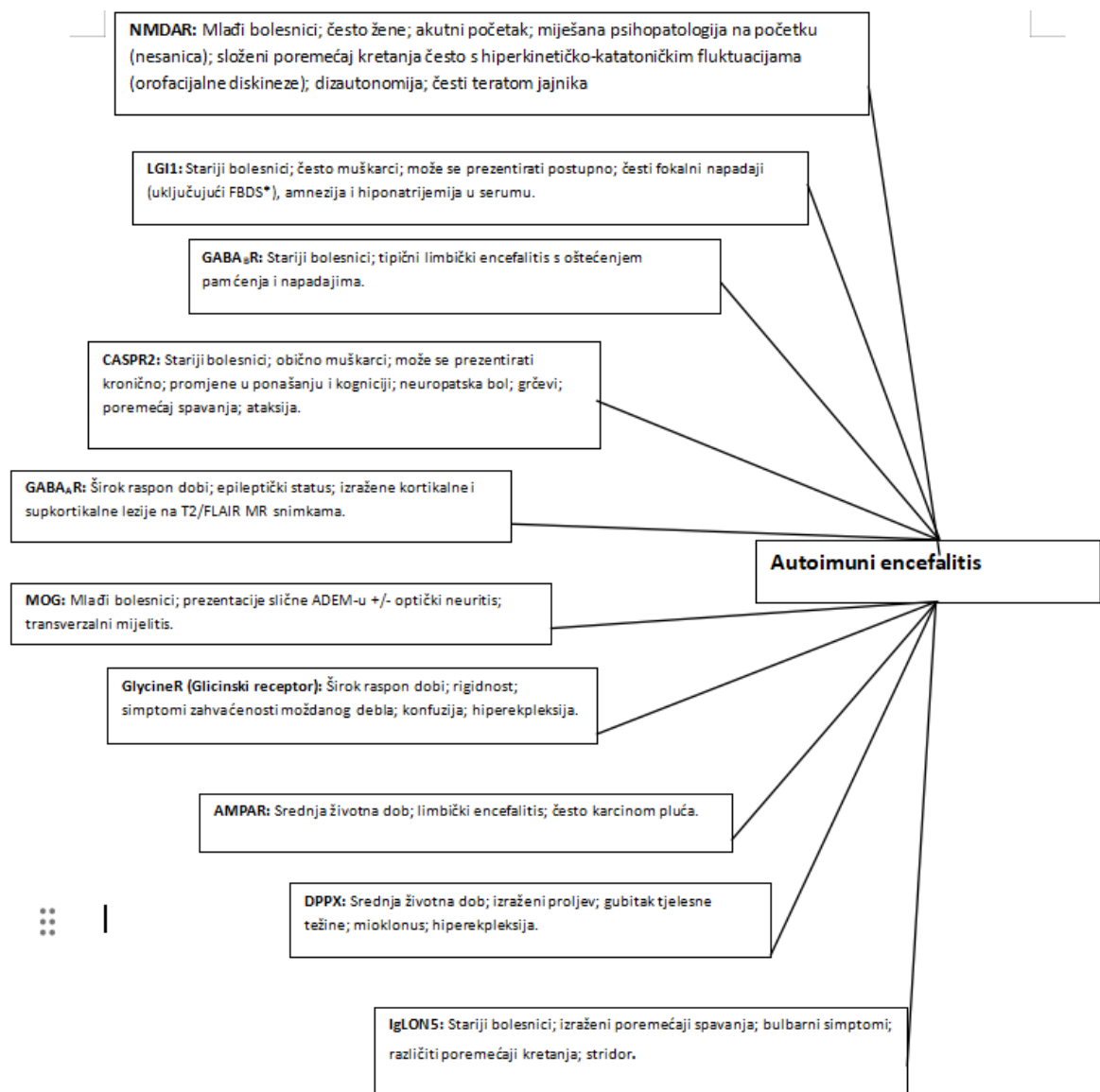
6.1. Autoimuni encefalitis

Autoimuni encefalitis predstavljaju skupinu upalnih bolesti središnjeg živčanog sustava koje nastaju zbog patološke imunološke reakcije usmjerene protiv moždanog tkiva, najčešće sinaptičkih i intraneuronalnih antigena. U kliničkoj praksi sve se češće prepoznaju kao važan uzrok encefalitisa, osobito u djece i mladih odraslih. Generalno, autoantitijelima posredovani

poremećaji često se javljaju akutno ili subakutno, tijekom nekoliko dana do tjedana (3 mjeseca), no pojedini mogu imati i kroničan tijek.

Etiologija i klasifikacija:

- Paraneoplastični – povezani s malignim tumorima (npr. anti-Hu, anti-Ma2)
- Neparaneoplastični (primarno autoimuni) – najčešće anti-NMDA receptor encefalitis (može biti povezan s benignim tumorom-teratomom), ali i drugi oblici (anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABA, anti-AMPA, itd.)



Slika 14. Klasični sindromi i karakteristične značajke neuronalnih autoantitijela. Navedeni su prema procijenjenoj padajućoj učestalosti.

AMPA: Receptor za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsku kiselinu; CASPR2: Protein 2 povezan s kontaktinom (eng. contactin-associated protein 2); DPPX: Protein 6 sličan dipeptidil-peptidazi (eng. dipeptidil peptidase-like protein 6); GABAA/BR: Receptor za gama-aminomaslačnu kiselinu; IgLON5: Molekula 5 stanične adhezije slična imunoglobulinu (eng. immunoglobulin-like cell-adhesion molecule 5); LGI1: Protein 1 inaktiviran u gliomu bogat leucinom (eng. leucine-rich glioma inactivated protein 1); NMDAR: N-metil-D-aspartatni receptor; MOG: Mijelin-oligodendrocitni glikoprotein; FBDS: Faciobrahijalni distonički napadaji (eng. faciobrachial dystonic seizures).

Klinička slika

Simptomi variraju ovisno o tipu antitijela i zahvaćenosti moždanih regija, a uglavnom uključuju razvoj više od 1 od navedenih simptoma unutar vremenskog perioda od 3 mjeseca:

- Poremećaje ponašanja i psihijatrijske simptome (često prvi znak)
- Kognitivno propadanje, dezorijentaciju, konfuziju
- Epileptičke napadaje (uključujući epileptički status)
 - Poremećaje pokreta (orofacijalna diskinezija, distonija)
 - Autonomnu disfunkciju i poremećaje svijesti

Iako kliničke značajke ovih poremećaja obuhvaćaju cijeli spektar neurološke simptomatologije, kod bolesnika s autoantitijelima protiv određenih ciljanih proteina često postoji karakterističan skup osnovnih fenotipskih manifestacija, koje mogu biti povezane s regionalnom ekspresijom, funkcijom i relativnom osjetljivošću ciljnih proteina – prikazano u Tablici 12.

Tablica 12. Najčešći sindromi autoimunog encefalitisa

Antitijela	Ciljni antigen	Tipična dob	Klinička slika	Povezanost s tumorom
Anti-NMDAR	NMDA receptor (GluN1)	Djeca, mlade žene	Psihijatrijski simptomi, napadaji, diskinezije, disfunkcija	Često (teratom jajnika u žena)
Anti-LGI1	Leucin-rich glioma inact. 1	Odrasli, >50 god.	Facio-brahijalni napadaji, kognitivni pad, SIADH	Rijetko
Anti-CASPR2	CASPR2 (VGKC kompleks)	Srednja/viša dob	Encefalitis, miokimije	Moguće (timom, karcinom pluća)

Anti-GABA-B	GABA-B receptor	Odrasli	Teški napadaji, status epilepticus	Često (karcinom pluća)
Anti-AMPA	AMPA receptor	Odrasli	Brza demencija, agitacija, napadaji	Često (rak dojke, pluća)
Anti-Hu (ANNA-1)	Intraneuronalni antigen	Odrasli	Paraneoplastični limb. encefalitis, senzorna neuropatija	Vrlo često (karcinom pluća)
Anti-Ma2	Intraneuronalni antigen	Mladi muškarci	Hipotalamus, moždano deblo, katapleksija	Često (testikularni tumor)

Dijagnoza se postavlja:

- detekcijom specifičnih autoantitijela koja se mogu detektirati u likvoru i serumu i, kada je moguće, oba uzorka treba poslati na analizu. Međutim, postoje važne razlike između poremećaja. Na primjer, LGI1-antitijela nisu detektirana u oko 50% uzoraka likvora pacijenata, dok se NMDAR-antitijela dosljedno pronalaze u likvoru, a u ~20% pacijenata nisu prisutna u serumu. Kod nekih pacijenata serum može biti jedini prikladan uzorak, ali serumska NMDAR-antitijela nalaze se i kod zdravih osoba u oko 3% slučajeva, pa se za ovu dijagnozu preporučuje testiranje likvora. U tom slučaju odsutnost pozitivnosti u likvoru smatra se indikacijom za nedostatak izravne patogenosti autoantitijela.
- MR mozga (često nespecifične promjene u medijalnim temporalnim režnjevima)
- EEG (usporenje, epileptiformna aktivnost, ekstremno delta-brush uzorak kod anti-NMDAR)
- Likvor (limfocitna pleocitoza, blago povišeni proteini, oligoklonalne trake) - uz isključenje mogućih infektivnih uzročnika sindroma meningoencefalitisa!

Liječenje je imunomodulacijsko:

Prva linija: Metilprednizolon 1 g IV dnevno × 5 dana (ili 30 mg/kg/dan u djece, max 1 g); IVIG 2 g/kg podijeljeno kroz 5 dana; ili Plazmafereza: 5 postupaka svaki drugi dan

→ Procjena odgovora nakon 10–14 dana

Poboljšanje → nastavak liječenja (oralni kortikosteroidi s postupnim smanjenjem, npr. prednizon 1 mg/kg/ dan)

Bez značajnog odgovora → prelazak na 2. liniju: Rituksimab 375 mg/m² IV tjedno × 4 tjedna ili Ciklofosamid 750 mg/m² IV mjesečno (uz zaštitu mokraćnog mjehura)

Trajanje imunosupresije: najmanje 6–12 mjeseci (ovisno o obliku i težini).

U paraneoplastičnim oblicima – liječenje osnovne bolesti!

Uz rano prepoznavanje i liječenje, prognoza je u većini slučajeva povoljna, osobito kod anti-NMDAR encefalitisa. Kašnjenje u dijagnozi značajno pogoršava ishod.

6.1.1. Postinfektivni meningoencefalitis

Postinfektivni meningoencefalitis se javlja kao imunološki posredovana komplikacija nakon preboljele infekcije, obično virusne, rjeđe bakterijske. Nije izravno uzrokovan patogenom, već imunološkim sustavom koji nakon infekcije ostaje aktiviran i izaziva upalu meninga.

Tablica 13. Najčešći "trigери" i manifestacije postinfektivnog encefalitisa

Uzročnik	Vrsta patogena	Najčešće kliničke manifestacije nakon infekcije	Mehanizam	Napomene
Epstein–Barr virus (EBV)	Virus (DNA)	Postinfektivni encefalitis, ADEM	Aberantna T-stanična aktivacija	Može potaknuti širok spektar neuroimunoloških poremećaja
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bakterija (bez stanične stijenke)	ADEM, encefalitis, meningitis	Molekularna mimikrija	Često PCR negativan u likvoru, ali neurološke komplikacije izražene
Varicella-zoster virus (VZV)	Virus (DNA)	Sterilni meningitis, ADEM, vaskulitis	Perzistencija antigena, imunološka reaktivacija	Postvaricelni neurološki sindromi česti kod djece (najčešće cerebelitis)
SARS-CoV-2 (COVID-19)	Virus (RNA)	ADEM, encefalitis, meningoencefalitis	Neuroinflamacija, autoimuna disregulacija	Kod djece i mladih često u sklopu PIMS/MIS-C
Enterovirusi (ECHO, Coxsackie)	Virus (RNA)	Postvirusni meningitis, encefalopatija	Autoimuni odgovor	Obično benigni, ali mogu recidivirati
<i>Campylobacter jejuni</i>	Bakterija (Gram-neg.)	Guillain–Barré sindrom, rijetko encefalitis	Molekularna mimikrija (GM1 gangliozidi)	Klasičan primjer postinfektivne autoimune bolesti

Influenza virus (A/B)	Virus (RNA)	Encefalitis, ADEM	Prekomjerna citokinska reakcija / autoimunost	Češće kod djece
------------------------------	-------------	-------------------	---	-----------------

Klinička slika

- Pojava neuroloških simptoma unutar dana do tjedana od primarne infekcije
- Glavobolja, povišena temperatura, meningizam
- Promjene svijesti, dezorijentacija, epileptički napadaji (ako je uključen parenhim)
- Odsustvo znakova aktivne infekcije (afebrilnost, sterilna likvorska kultura)

Dijagnostika

- Likvor: limfocitna pleocitoza, umjereno povišeni proteini, normalna glukoza; negativna etiološka dijagnostika na uzročnike iz likvora
- MR mozga: nespecifične T2/FLAIR hiperintenzivne promjene, moguće leptomeningealna imbibicija
- Serumski i likvorski autoimunološki panel (po potrebi)
- Isključenje recidiva aktivne infekcije (npr. tuberkuloze, HSV-a)

Liječenje

Kortikosteroidi (npr. metilprednizolon u “pulsnim” dozama kroz 3–5 dana) uz postupno smanjivanje

Imunoglobulini (IVIG) ili plazmafereza kod težih oblika ili nedostatka odgovora

Simptomatsko liječenje (antiepileptici pp)

Antibiotska terapija nije indicirana ako su svi mikrobiološki nalazi negativni

Prognoza

Većina bolesnika dobro odgovara na imunomodulacijsku terapiju. Važno je prepoznati postinfektivnu prirodu stanja kako bi se izbjegla nepotrebna antimikrobna terapija i osigurala pravovremena imunosupresija.

6.1.2. Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM)

ADEM je obično monofazni upalni demijelinizacijski poremećaj SŽS-a. Javlja se unutar nekoliko dana do tjedana nakon virusne bolesti ili cijepljenja, a simptomi dosežu vrhunac unutar nekoliko sati/dana. Najčešće mu prethodni benigna infekcija gornjih dišnih putova ili nespecifična febrilna bolest.

U prošlosti, prije rutinskog cijepljenja, većina slučajeva bila je povezana s osipnim bolestima (ospice - najčešće, 1:2000 slučajeva razvija ADEM!) i smrtnost je bila visoka, do 25%. Najčešći je i danas u djece, s incidencijom od oko 0,4–0,8 na 100.000 stanovnika, ali se može pojaviti i u odraslih (prosječna dob 32–51 godinu).

Nije uzrokovan izravnom infekcijom SŽS-a. Smatra se da je imunološki posredovan, s upalom oko malih moždanih vena i demijelinizacijom. Lezije su smještene u bijeloj tvari mozga, moždanom deblu i leđnoj moždini, a ponekad i u sivoj tvari (bazalni gangliji, talamus, moždano stablo). Pretpostavlja se da je patogenetski mehanizam molekularna mimikrija – imunološki odgovor na slične strukture između patogena i mijelinskih proteina domaćina čemu pogoduje i oštećenje krvno-moždane barijere i oslobađanje mijelinskih antigena nakon infekcije.

Simptomi:

- Encefalopatija (poremećaj svijesti) - 100%, nužan kriterij za dijagnozu!
- Vrućica (varijabilno, 15–75%)
- Fokalni neurološki deficiti (mišićna slabost, osjetne smetnje, afazija)
- Pareze ili paralize (hemiplegija, paraplegija)
- Poremećaji kranijalnih živaca (najčešće poremećaji n.VII i n.III)
- Cerebelarni simptomi
- Optički neuritis (jednostrani ili obostrani)
- Mijelitis s paralizom, gubitkom refleksa i retencijom urina
- Uključenje perifernog živčanog sustava s poliradikuloneuropatijom (kod 25–44% odraslih)
- Epileptički napadi

Tablica 14. Najčešći “trigeri” za ADEM su:

Kategorija	Uzročnik / Okidač	Napomena
Virusne infekcije	Morbili	Najčešći uzročnik prije uvođenja cijepljenja
	Varicella-zoster virus (VZV)	Često u djece, osobito bez prethodnog cijepljenja
	Epstein-Barr virus (EBV)	Može se manifestirati kao mononukleoza s neurokomplikacijama

	Influenza A i B	Opisan u brojnim slučajevima ADEM-a, osobito sezonski
	SARS-CoV-2	U kontekstu postinfekcijske imunološke reakcije
	Enterovirusi (npr. echovirus, coxsackievirus)	Česti uzroci neuroinfekcija kod djece
	Virusne infekcije dišnog sustava	Često blago simptomatske
Bakterijske infekcije	Mycoplasma pneumoniae	Jedan od najčešćih bakterijskih okidača ADEM-a
Cijepljenje (rijetko)	Cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (MMR)	Vrlo rijetko, moguće kao postvakcinalna reakcija
	Cjepivo protiv bjesnoće (stari pripravci)	Povezano s povijesnim cjepivima dobivenim iz živčanog tkiva
	Ostala cjepiva (influenza, hepatitis B, DTP itd.)	Vrlo rijetko; ne postoji jasna kauzalnost, već moguće imunološko posredovano

Radiološka obrada (MR) je ključna za postavljanje dijagnoze, a lezije su asimetrične, multifokalne, najčešće u supratentorialnoj subkortikalnoj i centralnoj bijeloj tvari te na granici sive i bijele tvari. U 15–60% slučajeva zahvaćena je i duboka siva tvar (talamus, bazalni gangliji), što pomaže razlikovati ADEM od multiple skleroze (pogotovo kod odraslih bolesnika). U preko 50% se lezije mogu pronaći i u leđnoj moždini. Likvorski nalaz je nespecifičan, a može ukazivati na pleocitozu, proteinorahiju ili biti potpuno uredan.

Liječenje se provodi visokim dozama kortikosteroida uz postupno smanjivanje kroz 4-6 tjedana. Težim oblicima se u prvu liniju terapije dodaje i plazmafereza ili IVIG.

Ishod liječenja ADEM-a obično je povoljan, s mortalitetom manjim od 5% kod djece i često potpunim oporavkom nakon akutne bolesti.

6.2. Encefalopatije

Encefalopatija je širok pojam koji označava difuznu disfunkciju mozga, bez nužne prisutnosti strukturnih lezija ili predležće upale SŽS-a, a karakterizira je promjena mentalnog statusa, svijesti, ponašanja ili kognicije. Riječ je o sindromskom entitetu, a ne o dijagnozi *per se*, stoga je klinički izazov otkriti osnovnu etiologiju i pravovremeno intervenirati.

Klasifikacija i etiologija

1. Metaboličke i toksične encefalopatije:

- Hepatalna encefalopatija (zatajenje jetre, hiperamonijemija)
- Uremijska encefalopatija (zatajenje bubrega)
- Hipoglikemijska / hiperglikemijska encefalopatija
- Endokrine (npr. tireotoksična)
- Lijekovima inducirana (benzodiazepini, opioidi, litij, metformin, citotostatici)
- Alkoholna encefalopatija (uključujući Wernickeovu encefalopatiju)

2. Infektivne i upalne encefalopatije

- Encefalopatija udružena s virusnim infekcijama (npr. kod COVID-19, HIV-a, rotavirusa, gripe)
- Autoimune encefalopatije (anti-NMDA, limbicki encefalitis)
- Parainfektivne (npr. ADEM)

3. Hipoksično-ishemička encefalopatija

- Nakon srčanog aresta, hipoperfuzije ili respiratornog zastoja

4. Traumatske i posttraumatske

- Difuzna aksonalna ozljeda
- Encefalopatija kod kronične traume (CTE)

5. Mitohondrijske i metaboličko-genetske encefalopatije

- MELAS, Leighov sindrom
- Peroksizomske i lizozomske bolesti u djece

6. Prionske bolesti

- Creutzfeldt-Jakobova bolest

Klinička prezentacija

- Promjene razine svijesti (somnolencija, stupor, koma)
- Dezorijentacija, konfuzija
- Promjene ponašanja, agitacija, psihoze
- Fokalni neurološki ispadi (manje često)

- Epileptički napadaji ili status epilepticus (npr. ne-konvulzivni)
- Mioklonus, tremor, asteriksis (ovisno o etiologiji)

Dijagnostički pristup

Laboratorijska obrada: Krvna slika, elektroliti, glukoza, parametri jetrene i bubrežne funkcije, amonijak, laktat, toksikološki screening, hormonalne pretrage (kortizol, TSH, fT4), serologije i autoimunosni markeri (npr. ANA, anti-NMDAR)

Likvorska analiza: Kod sumnje na infektivnu ili autoimunu etiologiju

Citološka, biokemijska i mikrobiološka obrada, uključujući PCR

Neuroimaging:

CT mozga – brzo dostupan, isključuje krvarenje ili masivne lezije

MR mozga – superioran za detekciju demijelinizacija, infarkta, encefalitisa

EEG - koristan kod difuzne encefalopatije, otkrivanja subkliničkog epileptičkog statusa, encefalopatija s periodičkim obrascima (prionske bolesti)

Biopsija mozga - rezervirana za rijetke, nejasne slučajeve gdje je potrebna histopatološka dijagnoza

Liječenje encefalopatije usmjereno je na osnovni uzrok: korekcija metaboličkih poremećaja (npr. glukoza, natrij, amonijak), eliminacija toksičnih supstanci / lijekova, antiviralna, antibakterijska ili antifungalna terapija, imunoterapija kod autoimunih encefalopatija (kortikosteroidi, IVIG, rituksimab), antikonvulzivna terapija po potrebi, te potporno liječenje: kontrola temperature, hemodinamike, nutritivna i respiratorna potpora.

Prognoza varira ovisno o etiologiji, brzini prepoznavanja i započinjanju liječenja. Dok su neke encefalopatije reverzibilne uz odgovarajuću terapiju (npr. hipoglikemijska, Wernickeova), druge, poput prionskih bolesti ili teških hipoksičko-ishemijskih encefalopatija, često imaju loš ishod.

Literatura

1. Faraj CA, Snyder RI, McCutcheon IE. Intracranial emergencies in neurosurgical oncology: pathophysiology and clinical management. *Emergency Cancer Care*. 2022 Dec 13;1(1):13.
2. Southwick FS. *Infectious diseases: a clinical short course.*, 4th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020. 496 p.
3. Kanjilal S, Cho TA, Piantadosi A. Diagnostic Testing in Central Nervous System Infection. *Semin Neurol*. 2019 Jun;39(3):297-311. doi: 10.1055/s-0039-1688441. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31378866; PMCID: PMC7117082.
4. Lieberman OJ, Berkowitz AL. Diagnostic Approach to the Patient with Altered Mental Status. *Semin Neurol*. 2024 Dec;44(6):579-605. doi: 10.1055/s-0044-1791245. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39353612.
5. Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Nov;34(4):917-942. doi: 10.1016/j.emc.2016.06.013. Erratum in: *Emerg Med Clin North Am*. 2017 May;35(2):xix. doi: 10.1016/j.emc.2017.02.001. PMID: 27741995; PMCID: PMC5082707.
6. WHO guidelines on meningitis diagnosis, treatment and care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. PMID: 40393410.
7. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):386-395. doi: 10.1097/WCO.0000000000000934. PMID: 33767093; PMCID: PMC7610733.
8. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467-92. doi: 10.1128/CMR.00070-09. PMID: 20610819; PMCID: PMC2901656.
9. Johnson RP. Aseptic meningitis in adults. In: Hirsch MS, Mitty J, eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [updated Mar 2024; cited 2025 Jun 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/aseptic-meningitis-in-adults>
10. Kang M, Lanteri C. Viral encephalitis in adults. In: Hirsch MS, Mitty J, eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [updated 2025 Jan; cited 2025 Jun 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/viral-encephalitis-in-adults>
11. Vilibic-Cavlek T, Krcmar S, Bogdanic M, Tomljenovic M, Barbic L, Roncevic D, Sabadi D, Vucelja M, Santini M, Hunjak B, Stevanovic V, Boljetic M, Bjedov L, Masovic V, Potocnik-Hunjadi T, Lakoseljic D, Al-Mufleh M, Savic V. An Overview of Tick-Borne Encephalitis Epidemiology in Endemic Regions of Continental Croatia, 2017-2023.

- Microorganisms. 2024 Feb 13;12(2):386. doi: 10.3390/microorganisms12020386. PMID: 38399790; PMCID: PMC10891638.
12. Santini M, Haberle S, Židovec-Lepej S, Savić V, Kusulja M, Papić N, Višković K, Župetić I, Savini G, Barbić L, Tabain I, Kutleša M, Krajinović V, Potočnik-Hunjadi T, Dvorski E, Butigan T, Kolaric-Sviben G, Stevanović V, Gorenec L, Grgić I, Glavač F, Mehmedović A, Listeš E, Vilibić-Čavlek T. Severe West Nile Virus Neuroinvasive Disease: Clinical Characteristics, Short- and Long-Term Outcomes. *Pathogens*. 2022 Jan 2;11(1):52. doi: 10.3390/pathogens11010052. PMID: 35056000; PMCID: PMC8779330.
 13. Marra CM. Neurosyphilis. In: Hirsch MS, Mitty J, eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [updated approximately May 2024; cited 30 June 2025]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis>
uptodate.com+6uptodate.com+6uptodate.com+6
 14. West TW. Transverse myelitis--a review of the presentation, diagnosis, and initial management. *Discov Med*. 2013 Oct;16(88):167-77. PMID: 24099672.
 15. Grasso EA, Pozzilli V, Tomassini V. Transverse myelitis in children and adults. *Handb Clin Neurol*. 2023;196:101-117. doi: 10.1016/B978-0-323-98817-9.00020-X. PMID: 37620065.
 16. Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H, Iro MA, Klein M, Last K, Montesinos IL, Pagliano P, Sipahi OR, San-Juan R, Tattevin P, Thurnher M, de J Treviño-Rangel R, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Jan;30(1):66-89. doi: 10.1016/j.cmi.2023.08.016. Epub 2023 Aug 29. Erratum in: *Clin Microbiol Infect*. 2024 May;30(5):698. doi: 10.1016/j.cmi.2024.01.026. PMID: 37648062.
 17. Mameli C, Genoni T, Madia C, Doneda C, Penagini F, Zuccotti G. Brain abscess in pediatric age: a review. *Childs Nerv Syst*. 2019 Jul;35(7):1117-1128. doi: 10.1007/s00381-019-04182-4. Epub 2019 May 6. PMID: 31062139.
 18. Spelman D. Complications and outcome of infective endocarditis. In: Hirsch MS, Mitty J, eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [updated approximately March 2024; cited 30 June 2025]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/complications-and-outcome-of-infective-endocarditis>
 19. Gandhi RT. Toxoplasmosis in patients with HIV. In: Hirsch MS, Mitty J, eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [updated 3 months ago; cited 30 June 2025]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-in-patients-with-hiv>

20. Perfect JR. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in patients with HIV. In: Hirsch MS, Mitty J, eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [updated approximately January 2025; cited 30 June 2025]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-patients-with-hiv>
21. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: Post TW, ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [updated Mar 21 2023; cited 30 Jun 2025]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
22. Garg RK. Central nervous system tuberculosis: An overview. In: Hirsch MS, Mitty J, eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [updated 31 Oct 2024; cited 30 Jun 2025]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/central-nervous-system-tuberculosis-an-overview>
23. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906964; PMCID: PMC5066574.
24. Nissen MS, Ryding M, Meyer M, Blaabjerg M. Autoimmune Encephalitis: Current Knowledge on Subtypes, Disease Mechanisms and Treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020;19(8):584-598. doi: 10.2174/1871527319666200708133103. PMID: 32640967.
25. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol*. 2019 Nov;100:26-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31371120.
26. Erkkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am J Med*. 2019 Oct;132(10):1142-1147. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.001. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31330129.
27. Giovane RA, Lavender PD. Central Nervous System Infections. *Prim Care*. 2018 Sep;45(3):505-518. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.007. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30115337.

INFEKCIJE KOŽE I MEKIH TKIVA

Bojana Radulović, Jasmin Hamzić

Objedinjeni hitni bolnički prijem, KBC Zagreb

1. Uvod

1.1. Općenito o infekcijama

Infekcije kože i mekih tkiva širok su pojam koji obuhvaća infekcije koje zahvaćaju kožu i potkožno tkivo, počevši od blagih stanja poput celulitisa do ozbiljnih i životno ugrožavajućih infekcija poput nekrotizirajućeg fascitisa. Ove infekcije mogu nastati iz različitih izvora, uključujući traumu i kolonizaciju mikroorganizmima. Ove infekcije mogu zahvatiti osobe svih dobnih skupina, iako su određene populacije podložnije zbog faktora kao što su komorbiditeti, status imunološkog sustava ili okolišni čimbenici.

Infekcije kože i mekih tkiva klasificiraju se prema njihovoj ozbiljnosti, dubini i vrsti zahvaćenog tkiva, pri čemu su najčešće vrste celulitis, apscesi i infekcije rana. Opseg ozbiljnosti varira od lokaliziranih, samoograničavajućih infekcija do raširenih, ozbiljnih infekcija koje zahtijevaju agresivno liječenje. Raznolikost organizama odgovornih za ove infekcije—bakterije, virusi, gljivice i paraziti—čini dijagnozu i liječenje značajnim kliničkim izazovom.

1.2. Prevalencija infekcija kože i mekih tkiva

Infekcije kože i mekih tkiva među najčešćim su razlozima zbog kojih pacijenti traže medicinsku pomoć, osobito u hitnim službama i ambulantnim centrima. Samo u Sjedinjenim Američkim Državama procjenjuje se da godišnje više od 10 milijuna posjeta hitnim prijemima ima veze s infekcijama kože. Incidencija ovih infekcija globalno raste, dijelom zbog starenja populacije, većih stopa kroničnih bolesti (kao što su dijabetes i pretilost) i porasta rezistentnih bakterija.

Utjecaj infekcija na javno zdravlje je značajan, ne samo zbog izravnih učinaka infekcija, već i zbog mogućih komplikacija, produljenih terapijskih režima i opterećenja zdravstvenih resursa. Stope hospitalizacija zbog ozbiljnih infekcija poput nekrotizirajućeg fascitisa i toksičnog šok sindroma (TSS) porasle su, osobito među osobama s komorbiditetima poput dijabetesa, imunoloških problema i kroničnih bubrežnih bolesti.

1.3. Patofiziologija infekcija kože i mekih tkiva

Infekcije kože i mekih tkiva nastaju kada patogeni probiju zaštitnu barijeru kože i koloniziraju ili inficiraju dublja tkiva. Patofiziologija infekcija je ima više faktora, uključujući interakciju između mikroorganizama, imunološkog odgovora domaćina i okolišnih čimbenika koji pogoduju infekciji.

Koža kao obrambena barijera: Koža je prvi obrambeni sloj tijela protiv vanjskih patogena. Vanjski sloj kože, stratum corneum, djeluje kao fizička barijera, dok antimikrobni peptidi i

sebaceozna sekrecije također pomažu spriječiti mikrobijalnu kolonizaciju. Međutim, ova barijera može biti narušena faktorima poput traume (posjekotine, ogrebotine ili kirurške rane), kroničnih bolesti kože (npr. ekcema) ili stanja koja oslabljuju imunološki sustav (npr. dijabetes, HIV).

Putovi infekcije: Patogeni ulaze u kožu kroz poremećaje u barijeri poput posjekotina, ugriza ili kirurških rana. Također mogu ući kroz folikule dlake, znojne žlijezde ili sluznice. Kada patogeni prodru u kožu, imunološki sustav reagira poticanjem upalnog odgovora. Vrsta imunološkog odgovora ovisi o patogenu i mjestu infekcije.

Invazija u tkiva: Nakon što patogeni prodru u kožu, bakterije ili drugi mikroorganizmi mogu napasti dublje slojeve, uključujući dermis, potkožno tkivo i fasciju. Neki patogeni, poput *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, proizvode toksine koji pogoršavaju oštećenje tkiva, što dovodi do širenja infekcije. U težim slučajevima infekcija može preći u sistemski oblik, uzrokujući bakteremiju ili sepsu.

1.4. Uzročnici infekcija kože i mekih tkiva

Različiti patogeni mogu uzrokovati ove infekcije, pri čemu su najčešći bakterije. Međutim, virusi, gljivice i paraziti također igraju ulogu u određenim tipovima infekcija. Patogeni odgovorni za infekcije kože i mekih tkiva mogu se klasificirati u sljedeće skupine:

Bakterije

Gram-pozitivne bakterije:

- ***Staphylococcus aureus*:** Ova bakterija jedan je od najčešćih uzročnika kožnih infekcija, uključujući apscese, celulitis i impetigo. *S. aureus* također može uzrokovati ozbiljnije infekcije poput nekrotizirajućeg fascitisa. Porast meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA) otežava liječenje infekcija uzrokovanih *S. aureus*.
- ***Streptococcus pyogenes* (Grupa A Streptococcus):** Odgovoran je za mnoge tipove infekcija, uključujući celulitis, erizipel i impetigo. *S. pyogenes* poznat je po svojoj sposobnosti uzrokovanja ozbiljnih, životno ugrožavajućih infekcija poput nekrotizirajućeg fascitisa i toksičnog šok sindroma.
- ***Enterococcus spp.*:** Ove bakterije rjeđe uzrokuju bolest, ali mogu izazvati infekcije, osobito kod pacijenata s dugotrajnim boravkom u bolnici, invazivnim uređajima ili kroničnim bolestima.

Gram-negativne bakterije:

- ***Escherichia coli*:** Čest uzročnik bolesti, osobito kod osoba s infekcijama mokraćnog sustava ili trbušnim infekcijama koje se šire na kožu.
- ***Pseudomonas aeruginosa*:** Ovaj patogen često je povezan s kroničnim ranama, opeklinama i infekcijama kod imunokompromitiranih osoba.

- ***Klebsiella pneumoniae***: Ova bakterija može uzrokovati infekcije kože i potkožnog tkiva, osobito kod osoba s dijabetesom ili drugim imunokompromitirajućim bolestima.

Virusi

- **Herpes Simplex Virus (HSV)**: HSV može uzrokovati virusne bolesti, osobito u obliku oralnog ili genitalnog herpesa. HSV infekcije mogu dovesti do vezikula koje mogu biti komplicirane sekundarnim bakterijskim infekcijama.
- **Varicella-Zoster Virus (VZV)**: VZV je odgovoran za vodene kozice. Mog se komplicirati sekundarnim infekcijama.
- **Humani Papiloma Virus (HPV)**: Ovaj virus može uzrokovati bradavice, uključujući plantarne i genitalne bradavice, koje se mogu smatrati benignim kožnim infekcijama.

Gljivice

- **Dermatofiti**: Gljivice poput *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton* uzrokuju površinske gljivične infekcije poput sportskog stopala i tineje. Ove infekcije zahvaćaju kožu, kosu i nokte i često su povezane s vlagom i toplinom.
- **Candida spp.**: *Candida* infekcije, osobito one uzrokovane *Candida albicans*, mogu dovesti do stanja poput kandidijaze u vlažnim područjima tijela, uključujući preponu, pazuhu i područje ispod grudi.
- **Aspergillus spp.**: Aspergillus infekcije obično se javljaju kod imunokompromitiranih osoba, uzrokujući kožne infekcije nakon traume ili operacije.

Paraziti

- **Leishmania spp.**: *Leishmania* paraziti uzrokuju leishmanijazu, koja može dovesti do kožnih ulkusa, čvorova i lezija. Ova infekcija tipično se javlja u tropskim područjima.
- **Sarcoptes scabiei (svrab)**: svrab, uzrokovana grinjom *Sarcoptes scabiei*, dovodi do intenzivnog svrbeža i stvaranja kožnih lezija.

1.5. Faktori rizika za razvoj infekcija

Razni faktori povećavaju sklonost pojedinca infekcijama kože i mekih tkiva, uključujući temeljna zdravstvena stanja, životne navike i okolišne izloženosti. Prepoznavanje tih faktora rizika ključno je za sprječavanje i učinkovito liječenje bolesti.

- **Kronične bolesti**: Stanja poput dijabetesa, pretilosti i periferne vaskularne bolesti smanjuju imunološki odgovor i pogoduju infekcijama. Pacijenti s dijabetesom, na primjer, imaju veću sklonost infekcijama stopala, osobito onima uzrokovanim *Staphylococcus aureus* ili *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Imunokompromitirani**: Pacijenti s HIV/AIDS-om, rakom ili oni koji podvrgavaju imunosupresivnim terapijama (npr. primatelji transplantacija organa) podložniji su

infekcijama, uključujući oportunističke infekcije uzrokovane gljivicama i atipičnim bakterijama.

- **Trauma i ozljede kože:** Poremećaji kože uzrokovani posjekotinama, opeklinama, kirurškim ranama i ugrizima insekata pružaju ulaznu točku za patogene.
- **Loša higijena i životni uvjeti:** uvjeti života, loša higijena i nedostatak sanitarnih uvjeta povećavaju rizik od infekcija, osobito u zajedničkim prostorima (npr. zatvorima, skloništima za beskućnike ili vojnim kampovima).

1.6. Kliničke manifestacije infekcija kože i potkožnog tkiva

Klinička prezentacija ovih infekcija može značajno varirati ovisno o vrsti i ozbiljnosti infekcije. Uobičajeni simptomi uključuju:

- **Bol i osjetljivost:** Zaražena područja često postaju bolna na dodir, osobito kod apscesa ili celulitisa.
- **Crvenilo i oteklina:** Upala je karakteristična ove infekcije, često uzrokujući eritem (crvenilo) i edem (oticanje).
- **Febrilitet, zimice i tresavice:** Ozbiljnije infekcije mogu dovesti do sistemskih simptoma kao što su groznica, zimica i opća nelagodnost, osobito ako infekcija postane invazivna ili ako pacijent razvije bakteremiju.
- **Gnoj i iscjedak:** Apscesi i infekcije rana često proizvode gnoj koji može secenirati s mjesta infekcije. U nekim slučajevima, iscjedak može imati neugodan miris.

Teške infekcije kože mogu napredovati u sistemske oblike, dovodeći do sepse, disfunkcije organa i potencijalne smrti ako se ne liječe. Klinička diferencijacija često je potrebna za odabir odgovarajuće terapije, jer pristupi liječenju bakterijskih, virusnih, gljivičnih i parazitskih infekcija značajno variraju.

2. Vrste infekcija kože i mekih tkiva

2.1. Pregled sustava klasifikacije

Infekcije kože i mekih tkiva mogu se kategorizirati na različite načine, ovisno o dubini zahvaćenog tkiva, uzročnicima, kliničkoj ozbiljnosti i anatomskom položaju. Sustavi klasifikacije pomažu kliničarima u određivanju odgovarajućih dijagnostičkih i terapijskih pristupa. Općenito, ove infekcije se mogu podijeliti na površinske, duboke i nekrotizirajuće infekcije te infekcije povezane s određenim populacijama, poput imunokompromitiranih osoba ili onih s osnovnim bolestima poput dijabetesa.

2.2. Klasifikacija prema dubini infekcije

Infekcije kože i potkožnog tkiva se često klasificiraju prema dubini zahvaćenog tkiva:

Površinske infekcije:

- **Impetigo:** Visoko zarazna bakterijska infekcija, često uzrokovana *Staphylococcus aureus* ili *Streptococcus pyogenes*, koja obično zahvaća epidermis. Česta je kod djece i očituje se kao kraste boje meda na eritematoznim osnovama.
- **Erizipel:** Ovo stanje zahvaća gornji dermis i površinski limfni sustav. Karakterizira ga jasno ograničen eritem, toplina i otekline, često praćeni sistemskim simptomima poput povišene temperature.
- **Folikulitis:** Infekcija folikula dlake uzrokovana *S. aureus* ili, u nekim slučajevima, *Pseudomonas aeruginosa* (npr. folikulitis uzrokovan boravkom u bazenima sa toplom vodom).

Duboke infekcije:

- **Celulitis:** Difuzna infekcija dermisa i potkožnog tkiva, celulitis se često očituje kao loše ograničeni eritem, bol i toplina. Najčešće ga uzrokuju *S. aureus* ili *S. pyogenes*.
- **Apscesi:** Lokalizirane nakupine gnoja unutar dermalnog ili potkožnog tkiva, često povezane s *S. aureus*, uključujući meticilin-rezistentne sojeve (MRSA).

Nekrotizirajuće infekcije:

- **Nekrotizirajući fasciitis:** Brzo napredujuća infekcija koja zahvaća fasciju i potkožno tkivo, nekrotizirajući fasciitis predstavlja hitno kirurško stanje. Često je polimikrobna ili uzrokovana *S. pyogenes* ili *Clostridium perfringens*.
- **Plinska gangrena (klostridijska mijonekroza):** Uzrokovana vrstama *Clostridium*, ova bolest zahvaća mišićno tkivo i karakterizirana je brzim nekrotičnim procesima, krepitacijama i sistemskom toksičnošću.

2.3. Težina bolesti

Određivanje težine bolesti pomaže u određivanju prioriteta i načina liječenja:

Blage infekcije - Lokalizirane infekcije bez sistemskih znakova infekcije, poput impetiga, folikulitisa ili manjih apscesa.

Umjerene infekcije - Infekcije sa sistemskim simptomima poput povišene temperature, zimice ili malaksalosti, često viđene kod celulitisa ili većih apscesa.

Teške infekcije - Tu spadaju nekrotizirajući fasciitis, plinska gangrena i druge infekcije opasne po život sa sistemskom toksičnošću ili brzim napredovanjem. Teške često uključuju imunokompromitirane bolesnike ili infekcije uzrokovane multirezistentnim organizmima.

Podjela po regijama

Glava i vrat - Stanja uključuju periorbitalni celulitis, apscese na licu i herpes labialis. Infekcije u ovoj regiji zahtijevaju pažljivo praćenje zbog mogućih komplikacija koje uključuju vitalne strukture poput orbite ili dišnih putova.

Trup - Infekcije trupa uključuju torakalni celulitis, postoperativne infekcije rana i herpes zoster.

Ekstremiteti - Učestale infekcije uključuju celulitis, infekcije dijabetičkog stopala i traumatske infekcije rana. Infekcije ekstremiteta posebno su zabrinjavajuće kod bolesnika s perifernom vaskularnom bolešću ili dijabetesom.

Perinealno i genitalno područje - Fournierova gangrena, agresivna nekrotizirajuća infekcija, pretežno zahvaća ovo područje i zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju.

2.4. Posebne populacije bolesnika

Određene populacije izložene su povećanom riziku od specifičnih vrsta infekcija:

Imunokompromitirane osobe - Bolesnici s HIV/AIDS-om, karcinomom ili oni na imunosupresivnoj terapiji skloni su oportunističkim infekcijama poput gljivičnih infekcija ili atipičnih mikobakterijskih infekcija.

Dijabetički bolesnici - Infekcije dijabetičkog stopala značajan su problem, često polimikrobne i povezane s odgođenim zacjeljivanjem zbog periferne neuropatije i vaskularne insuficijencije.

Djeca - Impetigo, svrab i gljivične infekcije češće su kod djece zbog bliskog kontakta u zajedničkim prostorima i nezrelog imunološkog sustava.

Starije osobe - Promjene na koži i imunološkom sustavu povezane s dobi predisponiraju starije osobe za celulitis i infekcije dekubitusa.

3. Patofiziologija infekcija kože i mekih tkiva

Infekcije kože i mekih tkiva nastaju kada se naruši zaštitna barijera kože, što omogućuje ulazak i razmnožavanje mikroorganizama. Ove infekcije ovise o virulentnosti patogena, dubini invazije i imunološkom odgovoru domaćina. Koža kao prva linija obrane može biti oštećena traumom, ugrizima insekata, dermatološkim bolestima ili medicinskim zahvatima, što otvara put za infekciju.

Patogeni poput *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* koriste različite mehanizme za invaziju i oštećenje tkiva, uključujući adheziju na stanice kože, izlučivanje enzima i toksina koji uništavaju stanice i potiču upalu. Imunološki odgovor domaćina uključuje aktivaciju neutrofila, makrofaga i limfocita, koji nastoje suzbiti infekciju, ali ponekad i sami uzrokuju oštećenje tkiva zbog pretjerane upale i oslobađanja štetnih tvari.

Specifične infekcije razlikuju se po patogenima i mehanizmima. Impetigo je površinska infekcija epidermisa koju uzrokuju *S. aureus* ili *S. pyogenes*, dok se celulitis širi dubljim slojevima kože. Nekrotizirajući fasciitis brzo napreduje zbog snažnih toksina i enzima, a infekcije dijabetičkog stopala često su polimikrobne i povezane s oslabljenim imunološkim odgovorom i smanjenom cirkulacijom.

Na razvoj i tijek infekcija utječu čimbenici poput komorbiditeta (dijabetes, vaskularne bolesti), imunosupresije i otpornosti na antibiotike (npr. MRSA). Ako se infekcija ne kontrolira, može dovesti do ozbiljnih komplikacija poput sepse, limfangitisa i kroničnih infekcija koje zahtijevaju dugotrajno liječenje ili kirurške zahvate.

4. Dijagnoza infekcija kože i mekih tkiva

Točna i pravovremena dijagnoza ključna je za uspješno liječenje infekcija kože i mekih tkiva. Pogrešna dijagnoza može dovesti do neprikladnog liječenja, produženog oporavka i ozbiljnih komplikacija poput sepse ili nekrotizirajućeg fasciitisa

4.1. Klinička procjena

Anamneza

Dijagnostički proces započinje detaljnom anamnezom kako bi se identificirali potencijalni čimbenici rizika i kliničke manifestacije. Ključne točke uključuju:

- **Početak i tijek simptoma:** Nagli ili postupan početak, trajanje i promjene u izgledu.
- **Pridruženi simptomi:** Groznica, zimica, malaksalost ili sustavni znakovi.
- **Ozljeda ili trauma:** Posjekotine, ugrizi insekata, kirurške rane ili opekline koje bi mogle biti ulazna točka za infekciju.
- **Popratne bolesti:** Stanja poput dijabetesa, pretilosti, vaskularnih bolesti ili imunokompromitiranosti koja povećavaju sklonost infekcijama kože i potkožnog tkiva.
- **Povijest izloženosti:** Putovanja, profesionalni rizici ili kontakt s kontaminiranom vodom, tlom ili životinjama.
- **Lijekovi:** Korištenje imunosupresiva, kortikosteroida ili nedavna antibiotska terapija koja može utjecati na rizik od infekcije.

Pregled

Detaljan fizički pregled ključan je za određivanje vrste, težine i opsega infekcije. Ključni aspekti uključuju:

Inspekcija:

- Prisutnost crvenila, edema, osjetljivosti, topline ili fluktuacije.

- Površinske značajke poput vezikula, pustula, nekroze ili ulceracija.
- Prisutnost limfangitičkih crta ili povećanih regionalnih limfnih čvorova.

Palpacija:

- Procjena konzistencije tkiva, osjetljivosti i fluktuacije (što ukazuje na stvaranje apscesa).
- Otkrivanje krepitacija (sugerira bakterije koje proizvode plin).
- **Sustavni znakovi:**
- Groznica, tahikardija, hipotenzija ili promijenjeno mentalno stanje mogu ukazivati na sustavnu zahvaćenost ili sepsu.

4.2. Diferencijalna dijagnoza

Nisu sva crvenila i otekline posljedica infekcija. Diferencijalne dijagnoze uključuju:

Neinfektivni uzroci: Dermatitis uzrokovan venskom stazom, giht, eritema nodozum ili alergijske reakcije.

Autoimuni ili upalni poremećaji: Vaskulitis, lupus ili pioderma gangrenosum.

Maligni procesi: Kaposijev sarkom ili kožne metastaze.

4.3. Laboratorijska dijagnostika

Krvne pretrage

- **Kompletna krvna slika (KKS):** Povišene razine leukocita ukazuju na aktivnu infekciju ili upalu.
- **C-reaktivni protein (CRP) i brzina sedimentacije eritrocita (ESR):** Povišene razine ukazuju na sustavnu upalu.
- **Prokalcitonin:** Koristi se za razlikovanje bakterijskih od virusnih ili upalnih uzroka.
- **Kulture krvi:** Bitne za otkrivanje bakterijemije ili sepse kod sustavnih infekcija.

Mikrobiološke pretrage

- **Brisevi za kulturu:** Uzeti iz apscesa, rana ili ulceracija za identifikaciju uzročnih organizama.
- **Biopsija tkiva:** Koristi se kod dubokih ili ponavljajućih infekcija za dobivanje uzoraka za kulturu i histopatologiju.
- **Gram bojenje:** Omogućuje preliminarnu identifikaciju gram-pozitivnih ili gram-negativnih bakterija.

- **Lančana reakcija polimeraze (PCR):** Identificira specifičnu bakterijsku ili virusnu DNA, osobito kod rezistentnih ili atipičnih patogena.

Serološka ispitivanja

Otkrivaju antitijela protiv specifičnih patogena poput *Streptococcus* ili *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4. Slikovne metode

Slikovne metode igraju ključnu ulogu u procjeni dubine i opsega infekcija kože, osobito u složenim slučajevima. Indicirane su kod sumnje na stvaranje apscesa (UZV), sumnje na osteomijelitis (RTG), sumnje na razvoj nekrotizirajućeg fascitisa (CT), a u nekim slučajevima kod hospitaliziranih pacijenata u slikovnoj dijagnostici se koristi i MRI.

Ultrazvuk

- Koristi se za identifikaciju nakupina tekućine, apscesa ili stranih tijela.
- Može voditi aspiraciju ili postupke drenaže.

Rendgenska snimka

- Otkriva prisutnost plina u mekim tkivima (što ukazuje na plinsku gangrenu) ili stranih tijela.
- Procjenjuje uključenost kostiju (osteomijelitis).

Kompjuterizirana tomografija (CT):

- Pruža detaljne slike mekih tkiva.
- Koristi se za dijagnosticiranje dubokih infekcija poput nekrotizirajućeg fascitisa.

Magnetska rezonancija (MRI):

- Zlato standard za otkrivanje dubokih infekcija i mišićnoskeletne patologije
- Vrlo osjetljiva u dijagnosticiranju osteomijelitisa, apscesa i nekrotizirajućih infekcija.

4.5. Posebne dijagnostičke tehnike

Biopsija kože - Provodi se kada je dijagnoza nejasna ili kada se sumnja na vaskulitis, malignu bolest ili atipične infekcije.

Sekvenciranje sljedeće generacije (NGS) - Identificira patogene na temelju genetskog materijala.

Masena spektrometrija (npr., MALDI-TOF) - Pruža brzu identifikaciju mikroorganizama iz kliničkih uzoraka.

4.6. Dijagnostički izazovi

Atipične prezentacije

- Imunokompromitirani pacijenti mogu imati oslabljene upalne odgovore, što dovodi do zakašnjelih ili atipičnih simptoma.
- Kronična stanja poput dijabetesa mogu prikriti klasične znakove infekcije.

Polimikrobne infekcije

- Dijabetičke infekcije stopala i nekrotizirajući fasciitis često uključuju više patogena, što otežava kulturu i planiranje liječenja.

Rezistencija na antibiotike

- Rezistentni organizmi poput MRSA ili VRE zahtijevaju napredne dijagnostičke tehnike za identifikaciju i vođenje liječenja.

5. Liječenje infekcija kože i mekih tkiva

Učinkovito liječenje infekcija kože i mekih tkiva ključno je za sprječavanje komplikacija, smanjenje morbiditeta i poboljšanje ishoda za pacijenta. Terapijski pristup ovisi o čimbenicima poput težine infekcije, uzročnika, specifičnih čimbenika pacijenta i prisutnosti osnovnih bolesti.

5.1. Opća načela liječenja

Uspjeh liječenja ovih infekcija često ovisi o ranoj dijagnozi i pravovremenom započinjanju odgovarajuće terapije. Odgoda u liječenju, osobito kod teških ili brzo progresivnih infekcija poput nekrotizirajućeg fasciitisa, može dovesti do značajnog morbiditeta i smrtnosti.

Individualizirano liječenje

Liječenje se mora prilagoditi na temelju:

- Pretpostavljenog ili potvrđenog patogena.
- Dubine i opsega infekcije.
- Stanja pacijenta, poput imunokompromitiranosti ili popratnih bolesti.
- Lokalnih uzoraka rezistencije na antimikrobne lijekove.

5.2. Farmakološko liječenje

5.2.1. Antibiotika terapija

Empirijska terapija

Empirijska terapija započinje prije nego što se identificira uzročnik. Odabir se temelji na kliničkoj prezentaciji, težini i epidemiološkim čimbenicima, poput lokalnih uzoraka rezistencije. Primjeri uključuju:

- **Blage do umjerene infekcije:** Oralni antibiotici poput cefaleksina, klindamicina ili doksiciklina.
- **Teške infekcije:** Intravenozni antibiotici poput vankomicina, piperacilin-tazobaktama ili karbapenema.

Terapija prilagođena uzročniku

Kad su rezultati kulture dostupni, terapija se prilagođava identificiranom patogenu:

- **Staphylococcus aureus (uključujući MRSA):** Vankomicin, daptomicin, linezolid ili klindamicin.
- **Streptokokne infekcije:** Penicilin, amoksicilin ili ceftriakson.
- **Gram-negativne bakterije:** Ciprofloksacin, cefepim ili aminoglikozidi.
- **Anaerobne infekcije:** Metronidazol ili klindamicin.

Trajanje terapije

Trajanje liječenja ovisi o težini i vrsti infekcije:

- Nekomplikirani celulitis: 5–7 dana.
- Nekrotizirajući fasciitis ili duboke infekcije: 2–6 tjedana ili dulje, ovisno o simptomima i kliničkom poboljšanju.

5.2.2. Antifungalna i antivirusna terapija

- **Gljivične infekcije kože:** Liječe se antifungicima poput flukonazola, itrakonazola ili amfotericina B.
- **Virusne infekcije kože (npr. HSV ili VZV):** Liječe se antivirusnim lijekovima poput aciklovira ili valaciklovira.

5.2.3. Dodatne farmakološke mjere

- **Protuupalni lijekovi:** Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) ili kortikosteroidi mogu se koristiti u određenim slučajevima za smanjenje upale.

- **Liječenje boli:** Odgovarajuća analgezija ključna je za opće stanje pacijenta i oporavak.

5.3. Kirurško liječenje

Drenaža i debridman

- **Drenaža apscesa:** Incizija i drenaža ključne su za liječenje apscesa i često su dovoljne kod imunokompetentnih pacijenata bez potrebe za antibiotskom terapijom.
- **Debridman:** Uklanjanje nekrotičnog tkiva ključno je kod teških infekcija poput nekrotizirajućeg fasciitisa ili inficiranih ulkusa.

Kirurška eksploracija

- Koristi se za procjenu opsega dubokih infekcija ili uklanjanje inficiranih implantata.
- Rana agresivna intervencija posebno je važna kod nekrotizirajućih infekcija.

Amputacija

- Kod teških, neizlječivih infekcija (npr. uznapredovalih infekcija dijabetičkog stopala) amputacija može biti potrebna za sprječavanje sistemskog širenja.

5.4. Potporno liječenje

Njega rana

- **Čišćenje i previjanje:** Redovito čišćenje fiziološkom otopinom i primjena odgovarajućih zavoja za održavanje vlažne i čiste okoline rane.
- **Terapija negativnim tlakom (NPWT):** Pomaže u zatvaranju rana i kontroli infekcije primjenom kontinuiranog ili povremenog negativnog tlaka.

Liječene tekućinama i elektrolitima

- Ključno kod teških infekcija sa sistemskim zahvaćanjem, posebno kod sepse ili opsežnog zahvaćanja tkiva.

Nutritivna podrška

- Pravilna prehrana, uključujući proteine i mikronutrijente, važna je za zacjeljivanje rana i imunološku funkciju.

6. Celulitis

Celulitis je nekomplikirana akutna infekcija kože koja zahvaća hipodermis (srednji/donji dio dermisa i potkožno tkivo) bez zahvaćanja dubljih struktura poput fascije i mišića.

Celulitis je klinička dijagnoza. Ne postoje laboratorijske vrijednosti ili slikovne metode koje bi potvrdile dijagnozu. Klasični klinički nalazi celulitisa koje učimo na fakultetu: „tumor rubor, dolor, calor“ su nespecifični markeri upale i mogu se vidjeti u nizu patologije. Febrilitet, limfangitis, regionalna limfadenopatija su specifičniji znakovi, međutim nalaze se samo u manjine pacijenata s celulitisom.

6.1. Epidemiologija

- incidencija 24,6/1000 osoba na godinu (incidencija raste s prosječnom dobi pacijenta)
- češće kod muškaraca
- najčešće zahvaćeno mjesto su donji ekstremiteti
- najčešći uzročnici celulitisa su beta-hemolitički streptokoki (skupine A, B, C, G i F) sa skupinom A Streptococcus ili Streptococcus pyogenes koji se najčešće identificiraju. S. aureus (uključujući sojeve otporne na meticilin) značajan je, ali rjeđi uzročnik.

6.2. Anamneza

- simptomi: duljina trajanja i brzina progresije, prateći simptomi, prethodni celulitisi
- provjera rizičnih faktora
- provjera socijalnih okolnosti
- komorbiditeti ili imunokompromitiranost?

6.3. Klinička slika

- Akutni početak
- Bolno eritematozno područje upaljene kože (bez induracije i jasne granice)
- Područje je osjetljivo i toplo na palpaciju
- Lokalizirano najčešće na donjim udovima, rijetko obostrano

U ozbiljnijim kliničkim slikama pojavljuje se:

- Limfangitis
- Lokalna limfadenopatija
- Sistemske znakovi: febrilitet i drugi opći simptomi (npr. glavobolja, malaksalost, letargija)

6.4. Diferencijalna dijagnoza

Erizipel:

- površinska varijanta celulitisa koja zahvaća samo gornji dermis i površne limfne žile
- karakterizira ga dobro ograničeno područje eritema uzdignuto iznad razine okolne kože
- javlja se kod djece i kod odraslih

Nekrotizirajući fasciitis:

- prisutna je jaka bol uz sistemske znakove
- brzo progresivna klinička slika

Duboka venska tromboza:

- studije pokazuju da samo 1% pacijenata s celulitisom ima istodobnu DVT

Lipodermatoskleroza:

- prisutan je kronični eritem i bol s epizodnim pogoršanjem u bolesnika s venskom insuf.
- obično obostrano
- nema sistemskih obilježja i nije topla na dodir

Dermatitis uslijed staze:

- prisutnost telangiektazija, varikoznih vena, hiperpigmentacija
- edem se smanjuje ležećim položajem

Test koji pomaže u razlikovanju celulitisa donjih ekstremiteta od učestalih diferencijalnih dijagnoza je pasivno podizanje nogu: pacijent se polegne na leđa i eleviraju mu se noge na 45° na 1-2 minute. Eritem uslijed celulitisa perzistira, dok eritem sekundarno nastao zbog staze, limfedema ili periferne vaskularne bolesti nestaje.

6.5. Obrada

Dijagnoza celulitisa je klinička.

A) LABORATORIJ: KKS, CRP

Laboratorijska pretraga nije potrebna za bolesnike s nekomplikiranom infekcijom u odsutnosti komorbiditeta ili komplikacija

- B) RADIOLOŠKI: UZV:** vidljiv „cobblestoning“: područja hipoehogene tekućine koja odvajaju potkožno tkivo i masno tkivo u retikularnom uzorku sličnom prostorima duž kamene ulice

6.6. Liječenje

Oralni antibiotici

- Flukloksacilin 1gr x 4;7-10d ili cefaleksin 1g x 4; 7-10d;
- U slučaju preosjetljivosti na penicilin: klindamicin 450mg x 3;7-10d;

IV antibiotici

- Flukloksacilin 1-2g iv x 4 ili cefazolin 1-2g iv x 3
- U slučaju preosjetljivosti na penicilin: Klindamicin 450 mg iv x 3 ili vankomicin 1,5 g IV x 2

Bioraspoloživost oralnog cefaleksina slična je bioraspoloživosti cefazolinu. Višestruke manje studije nisu našle značajnu statističku razliku u djelotvornost intravenskih i oralnih antibiotika. Neki stručnjaci preporučuju intravenske antibiotike za jednostavan celulitis kod pacijenata s visokim indeksom tjelesne mase jer je kod tih pacijenata oralnim cefaleksinom teško postići odgovarajuće razine lijeka u serumu.

Trajanje liječenja

- Infectious Diseases Society of America (IDSA) preporučuje 5 dana liječenja jednostavnog celulitisa, s mogućnošću produljenja trajanja liječenja u nedostatku kliničkog poboljšanja unutar tog vremenskog razdoblja. Studije koje su koristile fluorokinolone su pokazale da 5 dana liječenja nije inferiorno u odnosu na 10 dana.

Kompresijska terapija je bolja od konzervativnog liječenja u smanjenju stope recidiva celulitisa kod bolesnika s kroničnim edemom nogu

Kada kontrolirati pacijente?

Eritem se može nastaviti širiti prvih 48 sati nakon primjene antibiotika (nije nužno znak neuspjeha liječenja). Povećanje ili smanjenje intenziteta eritema je važna varijabla u određivanju progresije celulitisa. Razmotriti neuspjeh liječenja/alternativnu dijagnozu (nakon 48-72 sata antibiotske terapije) ako:

- nema poboljšanja u bolnosti
- nema poboljšanja u toplini celulitisa
- postoji progresija u intenzitetu crvenila

6.7. Indikacije za hospitalizaciju

(većina pacijenata je prikladna za izvanbolničko liječenje oralnim antibioticima)

- Sistemske znakove upale
- Celulitis koji brzo napreduje
- Nemogućnost tolerancije oralne terapije/neuspjeh oralne terapije
- Posebne lokalizacije (npr: periorbitalno, perineum)
- Kod imunosuprimiranih pacijenata u dogovoru s vodećim liječnicima

Prediktori neuspjeha izvanbolničkog liječenja

- Prisutnost febriliteta
- Kronični ulkusi nogu
- Kronični edem ili limfedem
- Prethodni celulitis na istom mjestu
- Celulitis na mjestu rane
- Pretilost

7. INFEKCIJE UZROKOVANE UGRIZIMA

Ugrizi životinja uobičajeni su u cijelom svijetu (U SAD-u je 2-5 milijuna pacijenata s ugrizom životinja te čine 1 % posjeta hitnoj službi)

- Ugrizi pasa –90 % ugriza životinja (većinom djeca- dječaci u dobi od 5-9 godina)
- Ugrizi mačaka– 10 % ugriza životinja. Odgovorni su za većinu ozbiljnijih inficiranih ugriznih rana
- Ugrizi drugih sisavaca –su neuobičajeni, obično su kućni ljubimci

7.1. ANAMNEZA

- SIMPTOMI: pokazatelji infekcije (npr. groznica), neurovaskularne kompromitacije mjesta ugriza (npr. slabost, obamrlost, prekomjerno krvarenje), poremećaj funkcije (npr. smanjen opseg pokreta) i rizik od infekcije rane, bjesnoće i tetanusa.
- VRSTA ŽIVOTINJE I ZDRAVSTVENI STATUS ŽIVOTINJE :
- Ugrizi pasa povezani su s nizom ozljeda, od manjih rana do velikih rana (čeljusti velikih pasa, kao što su pit bull terijeri, njemački ovčari i rotvajleri, mogu imati jaku silu koja može nanijeti ozbiljne ozljede i oštetiti temeljne strukture).

- Mačji ugrizi imaju tendenciju prodiranja duboko u tkivo s većom incidencijom infekcija od ugriza pasa (apsces, septički artritis, osteomijelitis, tenosinovitis, bakterijemija ili nekrotizirajuća infekcija mekog tkiva)
- Određeni ugrizi (npr. zečevi i tularemija; miševi i infekcija *Streptobacillus moniliformis*, *Streptobacillus notomys*, ili *Spirillum minus*) mogu zahtijevati posebno razmatranje uz tipično liječenje.
- ANATOMSKO MJESTO UGRIZA
- VRIJEME KOJE JE PROTEKLO OD UGRIZA– odgođeno javljanje u hitnu službu (≥ 12 sati nakon ugriza na ekstremitetima i ≥ 24 sata nakon ugriza na licu) povećava rizik od infekcije
- KOMORBIDITETI I IMUNODEFICIJENCIJE PACIJENTA
- PROCIEPLJENOST PACIJENTA ZA TETANUS I BIJESNOĆU

7.2. KLINIČKA SLIKA

U inicijalnoj procjeni primarne obrade rane procjenjujemo:

- Blizina ugriza zglobovima, tetivama ili kostima
- Dubina rane/ oblik rane (potencijalni kozmetički značaj)
- Neurovaskularni status
- Zaostali strani materijal (npr. zub)
- Znakovi infekcije- Infekcija je malo vjerojatna kod pacijenata koji se jave u HS odmah nakon ugriza
- 5-16 % bolesnika nakon ugriza pasa ima infekciju (srednje vrijeme do znakova i simptoma infekcije nakon ugriza psa je otprilike 24 h).
- 50% bolesnika nakon ugriza mačaka ima infekciju (srednje vrijeme do pojave infekcije obično je kraće (približno 12 sati)

7.3. OBRADA

- A) LABORATORIJ:** Ograničena uloga laboratorijskih pretraga, najviše značajna kod bolesnika s ozbiljnim znakovima infekcije. Kod pacijenata s klinički neinficiranim ranama od ugriza ne provodimo laboratorijske pretrage
- B) RADIOLOŠKI:** radiološka obrada se obično prakticira kod svih ugriza životinja osim kod plitkih neinficiranih ugriza pasa u svrhu otkrivanja zaostalih stranih tijela (npr. dijelova zubiju) ili prijeloma

7.4. LIJEČENJE

A) PRIMARNO ZATVARANJE RANE:

U zadnje vrijeme postoji sve više dokaza da primarno zatvaranje rane (posebno nakon ugriza pasa) ne radi značajnu razliku u stopama infekcije. Ugrizi na licu općenito se mogu zatvoriti. Lice nije samo od kozmetičke važnosti, već ima manji rizik od infekcije (povezan s povećanom vaskularnošću). Ugrizne rane se ne smiju zatvarati ljepilom te bi trebale biti jednoslojno zatvorene kako bi se smanjio rizik od infekcije. Velike zjapeće rane trebaju biti aproksimirane. Sve rane od ugriza potrebno je temeljito očistiti, isprati, previti i zatim svakodnevno pregledavati na znakove infekcije.

Preporuke za sekundarno cijeljenje rane:

- Mačji ugrizi
- Ljudski ugrizi
- Svaki ugriz za ruke ili noge
- Svaki ugriz stariji >12 sati (>24 sata na licu)
- Ozljede od prignječenja
- Ubodni ugrizi
- Ugrizi kod imunokompromitiranih pacijenata
- Ugrizi u bolesnika s venskim zastojem

B) ANTIBIOTICI ZA INICIRANE RANE:

Peroralna terapija:

- amoksicilin-klavulonska kiselina 1 gr x 2
- cefuroksim 500 mg x 1 ili levoflaksin 750 mg x 1 ili doksiciklin 100 mg x 2 + metronidazol 500 mg x 3 ili klindamicin 300 mg x 3

Intravenska terapija:

Indikacije za intravensku terapiju:

- Sepsa
- Brzo progresivni eritem (npr. tijekom nekoliko sati)
- Progresija nakon 48 sati uzimanja odgovarajućih oralnih antibiotika
- Infekcija dubokog prostora (npr. nekrotizirajući fascitis, septički artritis)
- Blizina ugriza ugrađenom prostetskom materijalu (npr. protetski zglobovi, vaskularni graft)

- 1) ampicilin-sulbactam 3 gr x 4 ili piperacilin-tazobaktam 3.375 mg x 4
- 2) ceftriakson 2 gr x 1 + metronidazol 500 mg x 3 ili klindamicin 600 mg x 3

Trajanje liječenja

- Ukupno trajanje terapije temelji se na težini infekcije i kliničkom odgovoru bolesnika. Općenito, terapiju antibioticima treba nastaviti najmanje jedan do dva dana nakon nestanka simptoma i znakova, što je obično manje od sedam dana.

Posebnosti: *Pasteurella* spp.

Pasteurella vrste (uglavnom *P. multocida* i *P. canis*) najčešći su organizmi izolirani iz zaraženih pasa i ugriz (izolirani su iz 50 % inficiranih rana od ugriza pasa i 75 % inficiranih rana od ugriza mačaka). Nekoliko antibiotika koji se obično koriste za kožne infekcije nemaju pouzdano djelovanje protiv *Pasteurella* spp, uključujući antibiotike otporne na penicilinazu (npr. dikloksacilin, nafcilin, oksacilin), prva generacija cefalosporina (npr. cefaleksin, cefadroksil, cefazolin), klindamicin, vankomicin i makrolidi (npr. azitromicin). Ugrizi miševa/štakora mogu zahtijevati penicilin ili ceftriakson za liječenje groznice od ugriza štakora (tzv.: „rat bite fever“) koju uzrokuju *Spirillum minus*, *Streptobacillus moniliformis* i *Streptobacillus notomys*. Za ugrize kunića možda će biti potrebno dodati fluorokinolone ili doksiciklin u svrhu pokrivanja tularemije (uzrokovana s *Francisella tularensis*), iako se tularemija češće prenosi drugim putevima. Ugrize majmuna treba liječiti s 1 g x3 valaciklovira tijekom 14 dana ili 800 mg x 5 tijekom 14 dana. Majmuni su nositelji *Cercopithecine herpesvirusa 1* (također poznatog kao *Herpesvirus simiae* ili B virus) koji može uzrokovati smrtonosni encefalitis ako se ne liječi na odgovarajući način.

POSTEKSPOZICIJSKA PROFILAKSA BJESNOĆE I TETANUSA

Svi pacijenti s ugrizom sisavca zahtijevaju procjenu na rizik od infekcije bjesnoće i/ili tetanusa. Ugrizi životinja smatraju se tetanus sklonim ranama. Kod potpuno cijepljenog pacijenta (koji je primio ≥ 3 doze ANA-TE) treba ordinirati ANA-TE samo ako je njihova posljednja doza dana prije ≥ 5 godina (ili ako je datum zadnjeg cijepljenja nepoznat). Necijepljenom/djelomično cijepljenom pacijentu treba ordinirati ANA-TE i imunoglobulin protiv tetanusa

C) ANTIBIOTICI ZA PROFILAKSU

ANTIBIOTIK: amoksicilin-klavulonska kiselina 1 gr x 2 (čim prije prva doza) – trajanje 3-5 dana.

Indikacije u kojima se predlaže profilaksa:

- Zahvaćenost dubokog tkiva/ ili ozljeda nagnječenjem
- Ubodne rane (osobito ugrizi mačaka, koji ostavljaju male, ali duboke rane)
- Potreba za kirurškim popravkom ili debridmanom
- Zatvaranje primarnom obradom (tj. rana se zašije)/planirano odgođeno primarno zatvaranje
- Ugriz na ruci, licu ili genitalijama

- Ugriz blizini kosti, zgloba (uključujući prostetske zglobove) ili vaskularnog presatka
- Ugriz u područjima prethodnog cellulitisa ili temeljnog venskog i/ili limfnog oštećenja
- Imunokompromitirani pacijent (npr. dijabetes, asplenija)/ bolest jetre (npr. ciroza)
- Ugrizi koji nisu tretirani više od osam sati.

Većina rana koje ne razviju znakove infekcije do tri dana i nemaju zadržano strano tijelo se neće inficirati. Korist od profilaktičkih antibiotika u smanjenju infekcije najveća je kod pacijenata s ugrizima na rukama

7.5. INFEKCIJE UZROKOVANE UGRIZIMA LJUDI

Pristup bolesnicima koji imaju ljudski ugriz je isti kao i kod ugriza drugih sisavaca /životinja s nekoliko napomena:

- Kod ljudskih ugriza razmišljati o mogućnosti ozljedama nanesenim uslijed zlostavljanja. Obavezno provjeriti opseg tragova ugriza kod djece –udaljenost između lijevog i desnog očnjaka od vanjskog ruba zuba >2,5 cm sugerira da je ugriz došao od odrasle osobe i trebao bi izazvati zabrinutost kod liječnika
- U anamnezi saznati :
 - a) komorbiditete čovjeka koji je ugrizao pacijenta (postoji li mogućnost prisutnost virusa humane imunodeficijencije status hepatitisa B i hepatitisa C). Vjerojatnost prijenosa krvlju prenosivih patogena ljudskim ugrizom iznimno je niska, ali postoji. Prijenos može biti moguć ako je osoba koja je ugrizla krvarila iz usta u trenutku ugriza i probila kožu ugrizene osobe
 - b) Ima li pacijent umjetni/patološki srčani zalistak – *Eikenella corrodens* (organizam prisutan u ljudskoj oralnoj flori) uzrokuje endokarditis. Studije kliničkih izolata pokazuju da je *E. corrodens* tipično otporan na cefalosporine prve i druge generacije (npr. cefaleksin), klindamicin, metronidazol i aminoglikozide uz osjetljivost na amoksicilin, tetracikline, fluorokinolone, TMP-SMX, ceftriakson i karbapeneme

Posebna pažnja se treba posvetiti tzv. clenched-fist injuries ("fight bites"). Laceracije nastale nakon udarca šake jedne osobe u zube druge. Javljaju se najčešće kod adolescenata i odraslih muškaraca. Laceracije su male (obično ≤ 15 mm) i tipično su iznad trećeg i četvrtog metakarpofalangealnog ili proksimalnog interfalangealnog zgloba dominantne ruke. Obzirom da su laceracije jako blizu zgloba mogu dovesti do ulaska bakterija kože i oralne flore u zglobove te fascije šake. Mnogi pacijenti ignoriraju te rane sve do pojave boli, otekline ili gnojnog iscjetka. Kao rezultat odgode liječničke pomoći te se ozljede često kompliciraju. Kod bolesnika koji imaju očitu gnojnu sekreciju ili značajnu destrukciju mekog tkiva treba pretpostaviti da ima septički artritis ili osteomijelitis dok se isti ne isključi. Pacijent s „Clenched-

fist injury“ bi trebao svakako primiti profilaktičke antibiotike, prvu dozu intravenski i obavezno zahtijevaju konzultaciju kirurga.

8. INFEKCIJE RANA NAKON EKSPOZICIJE VODI

Svaka ozljeda kože u vodi ima rizik od infekcije kože. Poredane od najvišeg do najnižeg rizika infekcije:

- Slatka voda stajačica (bare, mala jezera)
- Tekuća slatka voda (rijeke, velika jezera)
- Bočata voda (voda koja je slanija od slatke vode, ali manje slana od morske vode)
- Morska voda
- Dobro regulirana pročišćena voda (bazeni, vruće kade)

Osim vode koja može uzrokovati infekciju, druga relevantna izloženost može uključivati blato, pijesak, krhotine ili kanalizaciju. Također izlaganje vodi kod pacijenata s već postojećim ranama može dovesti do infekcije. Ozljede povezane s izlaganjem vodi :

- razderotine (zbog neživih predmeta u vodi)
- ubodne rane od ribljih udica ili ribljih bodlji
- ugrizi vodenih životinja

8.1. ANAMNEZA

- SIMPTOMI: infekcija mekog tkiva nakon izlaganja vodi može biti površinska (npr. celulitis/apscas) ili duboka (septički artritis, osteomijelitis, tenosinovitis ili nekrotizirajuća infekcija mekog tkiva)
- VRSTA VODE/ŽIVOTINJE TE OKOLNOSTI NASTANKA OZLIJEDE
- ANATOMSKO MJESTO OZLIJEDE
- VRIJEME KOJE JE PROTEKLO OD IZLAGANJA VODI
- KOMORBIDITETI I IMUNODEFICIJENCIJE PACIJENTA
- CIJEPLJENJE ZA TETANUS

8.2. KLINIČKA SLIKA

Vibrio vulnificus povezan je s brzo progresivnom infekcijom mekog tkiva (razdoblje inkubacije tri do sedam dana). Relevantna epidemiološka izloženost uključuje konzumiranje sirovih

kamenica i/ili izlaganje ubodnih rana slanoj vodi, osobito kod muškaraca s kroničnom bolešću jetre. Kada su oceanske vode toplije nego inače, stope infekcije uzrokovane *V. vulnificus* mogu se povećati. Kliničke manifestacije mogu uključivati celulitis, hemoragijske bule, ulkuse, nekrotizirajuću infekciju s kompartmentom.

M. marinum uzrokuje infekciju nježnijeg tijeka (prosječno razdoblje inkubacije 21 dan). Relevantna epidemiološka izloženost uključuje čišćenje akvarija sa slanom vodom, ubode ribljih udica ili pripremu plodova mora koji uključuju rakove. Lezije se obično pojavljuju kao papule ili kvržice na ekstremitetima (osobito na laktovima, koljenima i na donjoj strani stopala i šaka); zatim napreduju do plitkih ulceracija i stvaranja ožiljaka. Većina lezija su solitarne, ponekad stvaraju proksimalnije "uzlazne" lezije. Obično zahvaća gornje ekstremitete. Ako je opravdano uzimanje brisa, potrebno je obavijestiti mikrobiološki laboratorij kako bi se moglo izvesti posebno bojanje te je rast *M. Marinum* opimalan na nižim temperaturama.

8.3. OBRADA

- A) **LABORATORIJ:** znakovi upale (KKS, CRP)
- B) **BRIS RANE:** u slučajevima rezistencije na prethodnu terapiju, sistemske znakove upale...
- C) **RADIOLOŠKI:** nije potrebna obrada osim kod sumnje na zaostali radiolucetni materijal

8.4. Liječenje

Primarno zatvaranje rane je moguće kod izlaganja u tretiranom bazenu ili vrućoj kupci. Primarno zatvaranje velikih rana ili rana u području kozmetički važnih područja nakon izlaganja morskoj vodi, slanoj vodi ili relativno čistoj slatkoj vodi (kao što su rijeke ili velika jezera) može biti razumno uz antibiotsku profilaksu. Rane nastale u ribnjacima ili malim jezerima možemo odgođeno primarno zatvoriti nakon dva do tri dana u slučaju da nema znakova infekcije uz profilaktičke antibiotike. Obavezno je praćenje svih pacijenata s primarno zatvorenim rana.

Intravenska primjena antibiotika opravdana je za bolesnike sa sustavnim simptomima i za pacijente s osnovnom bolešću jetre, imunosupresijom ili malignom bolešću.

ANTIBIOTICI

- Cefalosporin prve generacije (cefaleksin 500 mg x 4 po/ cefazolin 1 g x 3); za bolesnike s reakcijama preosjetljivosti na cefalosporine, linezolid (600 mg x2)
 - + Fluorokinolon kao što je levofloksacin (750 mg x1)
 - +(ako postoji epidemiološki rizik)

izloženost morskoj vodi: doksiciklin (100 mgx2) za pokrivanje vrsta *Vibrio*

Rana kontaminirana zemljom ili kontaminirana kanalizacijom: metronidazol (500 mgx4)

Bolesnici s infekcijom uzrokovanom mikobakterijama (*M. fortuitum* ili *M. marinum*) zahtijevaju višemjesečnu terapiju. Izolati *M. marinum* obično su osjetljivi na rifampin, etambutol, klaritromicin, sulfonamide i trimetoprim-sulfametoksazol;

- Za liječenje površinskih papula uzrokovanih *M. marinum*, razumna je monoterapija jednim od sljedećih režima: klaritromicin (500 mg x2), doksiciklin (100 mg x2).
- Za liječenje opsežnije infekcije uzrokovane bakterijom *M. marinum* preferira se liječenje s dva aktivna agensa (npr. klaritromicin 500 mgx2 + etambutolom (15 mg/kg x 1)). Liječenje se nastavlja jedan do dva mjeseca nakon povlačenja simptoma (ukupno trajanje je obično tri do četiri mjeseca)

POSTEKSPOZICIJSKA TETANUSA - svi pacijenti zahtijevaju procjenu potrebe za docjepljenjem

Indikacije u kojima se predlaže profilaksa:

- Duboka ubodna rana ili razderotina (izvan dermisa)
- Rane koje zahtijevaju kirurško liječenje
- Rane koje se podvrgavaju primarnom zatvaranju povezane s izlaganjem vodi osim dobro reguliranih tretiranih bazena ili vrućih kada
- Rana s pridruženom ozljedom od nagnječenja
- Rana u području vaskularnog ili limfnog oštećenja
- Rana na rukama, nogama, licu ili genitalnom području
- Rana u blizini kosti ili zgloba (osobito protetskog zgloba)
- Rane kod pacijenata s oslabljenim imunitetom, DM ili kroničnom bolešću jetre

Trajanje profilaktičke oralne primjene antibiotika je tri do pet dana, uz pažljivo praćenje. Većina rana koje ne razviju znakove infekcije do tri dana i nemaju zadržano strano tijelo se neće inficirati.

9. INFEKCIJE ŠAKE

Obično nakon ugriza (1/3 svih slučajeva). Dvije trećine infekcija ruku javlja se kod muškaraca, prosječne dobi od 40 godina.

Infekcije ruku dijele se na površinske i duboke. Brza procjena i pravilno liječenje infekcija ruku važni su i mogu značiti razliku između izvrsnog ishoda i trajne invalidnosti. Duboke infekcije šake predstavljaju kiruršku hitnoću

9.1. KLASIFIKACIJA

Površinska infekcija šake —ograničena je na kožu i potkožno tkivo. Površinske infekcije šake uključuju celulitis, limfangitis, paronihiju, infekcije jagodice , infekcije herpesom, potkožni apsces i panaricij. Ove infekcije se obično javljaju kod manje traume kože, relativno ih je lako dijagnosticirati i liječiti, osobito u ranoj fazi prije stvaranja apscesa. Neliječena površinska infekcija šake može napredovati u duboke infekcije šake

Duboka infekcija šake – Duboke infekcije šake uključuju tetivni panaricij, potencijalne sinovijalne prostore, fascijalno širenje, kosti i zglobove. U usporedbi s površinskim infekcijama šake, duboke infekcije šake mogu biti teške za dijagnosticiranje, osobito u ranim stadijima, a često su rezultat hematogenog širenja bez ikakve traume. Povezani su s većom boli, oteklinom, ograničenjem pokreta i sistemskim simptomima

9.2. ANAMNEZA

- SIMPTOMI: pokazatelji infekcije (edem, crvenilo, bolnost, febrilitet), neuro cirkulatorni status, poremećaj funkcije (npr. smanjen opseg pokreta)
- PRETHODNE OZLIJEDE
- DOMINANTNU RUKU
- ZANIMANJE: zanimanja koja su u kontaktu sa životinjama, morskim plodovima, vodama
- VRIJEME KOJE JE PROTEKLO OD NASTAJANJA RANE
- KOMORBIDITETI I IMUNODEFICIJENCIJE
- PRETHODNI TRETMANI

9.3. KLINIČKA SLIKA

Cijeli gornji ekstremitet treba biti pregledan. Tijekom pregleda se gleda prisutnost otoka, deformiteta, rana (i najmanje rane mogu biti ključni trag), pasivna i aktivna pokretljivost prstiju, njihov položaj u mirovanju te neuro cirkulatorni status.

- Eritem – važno je pratiti dinamiku crvenila
- Otekline – mjesto bilo koje otekline može dati naznake o anatomskom položaju infekcije
- Postojanje fluktuacija
- Razderotine i ubodne rane

- Ishemija kože—promjena boje kože iznad apscesa ukazuje na ishemiju uzrokovanu trombozom subdermalnih i potkožnih kapilara. Središnja nekroza kože s okolnim eritemom (dermonekroza) značajka je infekcije MRSA-om
- Limfadenopatija
- Ograničena pokretljivost- provjeriti Kanavelove znakove za fleksorni tenosinovitis

9.4. Obrada

Većina infekcija ruku se može dijagnosticirati kliničkim pregledom na temelju prethodno navedenih znakova.

- **LABORATORIJ:** Obzirom da površinske infekcije mogu brzo progredirati u duboke bez jasno vidljivih znakova korisno je učiniti laboratorijsku obradu
- **RADIOLOŠKI:** Kod infekcija ruke konzultacija s radiologom je korisna. Postoji više radioloških metoda koje mogu biti korisne ovisno o kliničkoj slici

9.5. Liječenje

Liječenje se sastoji od antibiotske terapije zajedno s kontrolom boli i elevacijom ekstremiteta.

ANTIBIOTICI:

- *S. aureus* i beta-hemolitički streptokoki su najčešći patogeni stoga je izbor antibiotika za infekcije ruku odražava onaj kod općeg celulitisa.
- Cefalosporini prve generacije (cefaleksin/cefazolin)

TETANUS:

- Za ozljede šake treba provjeriti status procijepljenosti protiv tetanusa

POSTAVLJANJE UDLAGE:

- Imobilizacija udlage smanjuje bol, štiti zahvaćeno područje i ograničava daljnju progresiju infekcije pomicanjem struktura. Postavljanje udlage u funkcionalnom položaju može pomoći u zaštiti od fleksijskih kontraktura, smanjiti ukočenost i ubrzati rehabilitaciju

ELEVACIJA:

- Elevacija pomaže smanjiti edem poboljšavajući vensku i limfnu drenažu. Cilj elevacije je držati ruku iznad razine srca

9.6. POSEBNA STANJA

Površinske infekcije šake — površnije u odnosu na tetive

- Celulitis
- Limfangitis — infekcija limfnih žila koja se prezentira s distalnim nidusom i eritematoznim prugama koje se šire proksimalno uz ruku
- Infekcija na mjestu operacije nakon elektivnih operacija šake su neuobičajene (1-1,5%)
- Paronihija — infekcija nabora nokta karakterizirana eritemom, oteklinom i osjetljivošću duž nabora nokta, posebno u dorzolateralnom kutu. Kronična paronihija je upalna dermatosa pregiba nokta zbog kronične izloženosti iritansima i alergenima. Pacijenti koji se prezentiraju rano u tijeku bolesti obično su bez apscesa te se liječenje sastoji od oralnih antibiotika, kupki (hipertoničnih), mirovanja i elevacije. Incizija je indicirana kod pacijenata kod kojih se razvije apsces.
- Infekcija jagodice prstiju (felon) — 15-20% infekcija, najčešće zahvaćeni su palac i kažiprst. Jagodica je podijeljena u više odjeljaka fibroznim septuma pulpnog prostora. Infekcija jagodice se naziva felon i može dovesti do ishemijske nekroze okolnog tkiva (uslijed povišenog tlaka), osteomijelitisa, fleksornog tenosinovitisa ili septičkog artritisa distalnog interfalangealnog zgloba. Apsces pulpe obično se javlja nakon punkcijske rane ali također može biti posljedica neliječene paronihije. Bolesnici s infekcijama pulpnog prostora javljaju se s boli, celulitisom i povezanom osjetljivom fluktuirajućom oteklinom. Bol je jaka (jača je u ležećem položaju) i pulsirajuća te obično ne dopušta bolesniku spavanje. Otok je ograničen na meko tkivo oko distalne falange. Većina pacijenata s apscesom pulpe zahtijeva kiruršku intervenciju.
- Herpesna infekcija prsta (HSV-1 i HSV-2) djeca mlađa od 10 godina (HSV1), 20-30 godina (HSV1/HSV2). Inkubacija je od 1-20 dana. Vidljivi su mjehurići. U početku su bistri, ali postaju zamućeni stoga izgledaju kao „apsces s eritematoznom bazom“ i može zamijeniti sa apscesom. Lezije su povezane s trncima i žarećim bolovima u šaci koji su nerazmjerni kliničkom nalazu. Dijagnoza herpetičke paronihije je klinička- važan trik u razlikovanju od paronihije ili apscesa jagodice s kojom se često zamijeni je napetost pulpne šupljine. Za razliku od bakterijske infekcije, pulpna šupljina nije napeta. Ako je zahvaćeno više prstiju vjerojatno se radi o virusnoj infekciji. Liječenje je konzervativno (odmor, elevacija i protuupalni lijekovi). Incizija je kontraindicirana jer će samo proširiti infekciju i može rezultirati sekundarnom bakterijskom infekcijom.
- Subkutani apsces_ — Subkutani apsces prsta ili ruke obično je rezultat mikro traume kože. Subkutani apsces prsta pojavljuje se s lokaliziranim oticanjem, eritemom i ograničenim pokretima susjednih zglobova. Prst je obično u fleksiranom položaju, a može biti prisutno i upaljeno ubodna rana od prodornog oštećenja. Subkutani apscesi ruke mogu se pojaviti na palmarnoj ili dorzalnoj strani ruke.

- **Palmarni apsces** – Subkutani apsces dlana pojavljuje se s eritemom i oticanjem na palmarnoj i dorzalnoj strani ruke. Apscesi na palmarnoj strani su obično lokalizirani jer fibrozne septe koje sidre palmarnu kožu ograničavaju širenje infekcije
- **Dorzalni apsces** – Subkutani apsces dorzalne strane ruke povezan je s značajnim oticanjem dorzalne strane ruke, bolnom fluktuirajućom masom i bolom pri ekstenziji prstiju. Dorzalna strana kože ruke slabo je sidrena na podložna tkiva, što omogućava širenje infekcije u dva moguća prostora: dorzalni subkutani prostor, koji je površinski od ekstenzorskih tetiva, i dorzalni subaponeurotski prostor, koji je dublje od ekstenzorskih tetiva. Liječenje je kirurško.
- **Apsces interdigitalnog prostora:** Apsces prostora obično nastaje zbog prodorne ozljede ili pukotine kože u interdigitalnom prostoru u web prostoru (također može nastati zbog infekcije palarnog žulja). Pacijent se prezentira edemom, boli i oticanje na zahvaćenom prostoru (najviše na dorzalnoj strani, iako je primarni fokus infekcije na palmarnoj strani) Susjedni prsti obično su u abdukciji, a to može pomoći u razlikovanju od čistog dorzalnog ili palarnog subkutanog apscesa, gdje su prsti u normalnom adukcijskom položaju. Liječenje je kirurško.

Duboke infekcije ruke — duboko u tetivnim omotačima

- **Sinovijalne infekcije** —Sinovijalni prostori međusobno komuniciraju i pružaju optimalno okruženje za rast bakterija jer su slabo vaskularizirani i bogati sinovijalnim tekućinama. Bakterijski rast unutar sinovijalnog omotača brzo uništava klizni mehanizam tetive i dovodi do povećanog pritiska unutar tog prostora, što ometa protok krvi i može uzrokovati nekrozu tetive i puknuće. Infekcija se može proširiti iz burze u okolne kompartimente mekih tkiva. Infekcija također može migrirati od radijalne do ulnarne burze i obratno kako bi formirala takozvani "apsces u obliku potkove."
- **Pirogeni fleksorni tenosinovitis** — Pacijenti s izoliranom infekcijom digitalnih fleksorskih ovojnica obično se javljaju s fusiformnim oticanjem cijelog prsta, fleksijskom pozom prsta, osjetljivošću duž fleksorske tetivne ovojnice i boli pri pasivnoj ekstenziji prsta (Kanavelovi znakovi). Liječenje je antibiotsko u kombinaciji s kirurškim.
- **Duboke fascijalne infekcije prostora** — Duboke fascijalne infekcije prostora zahtijevaju hitnu kiruršku intervenciju. Dlan ima tri potencijalna zatvorena prostora s dobro definiranim anatomske granicama: Infekcije u tim prostorima najčešće nastaju nakon direktne. Sve duboke palmarne infekcije prostora predstavljaju se s palmarno oticanje i osjetljivost na zahvaćenom palmarnom prostoru te općim dorzalnim oticanjem:
- **Apsces tenara** karakterizira široko abduciran palac i edem na dorzumu prvog prostora između prstiju, s bolom pri adukciji ili opoziciji palca
- **Apsces srednjeg dlanskog prostora** karakterizira gubitak normalne palmarne konkavnosti Dugi i prstenasti prsti su djelomično fleksirani, a osjeća se bol pri pasivnoj ekstenziji tih prstiju.

- Infekcije hipotenara prostora ima najmanje oticanja te nema zahvaćenosti prstiju ili fleksornih tetiva.

10. NEKTROTIZIRAJUĆI FASCITIS

10.1. UVOD

Nekrotizirajući fasciitis je izuzetno težak i rijedak oblik celulitisa koji razara inficirano potkožno tkivo (uz sustavnu toksičnost i visoku smrtnost). Rijetkost bolesti i nedostatak patognomoničnih znakova i simptoma u ranom tijeku bolesti čine je izazovnom za dijagnosticiranje.

Smrtnost: 25-35% (s terapijom).

10.2. PATOFIZIOLOGIJA

- Infekcija zahtijeva inokulaciju bakterijom (destrukcija epitelne ili mukozne površine uslijed traume, intravenske uporabe droga, ugriza insekata ili životinja ili operacije- u 17% bez ikakvog poznate traume).
- Najčešće zahvaćaju ekstremitete, perineum i genitalije.

TIPOVI:

- TIP I (najčešće):
 - a) *Polimikrobna* nekrotizirajuća infekcija uzrokovana je aerobnim i anaerobnim bakterijama (uobičajeni anaerobi su *Bacteroides*, *Clostridia species*, *Prevotella* ili *Peptostreptococcus*. Gram-negativni organizmi uključuju *Pseudomonas* (osobito u imunosuprimiranih pacijenata ili onih s malignim tumorima) i *Enterobacteriaceae*) javlja se u starijih u osoba s pratećim komorbiditetima (DM, osobito s pridruženom perifernom vaskularnom bolešću, operacijom, imunosupresivna terapija, jetrena bolest)
 - Fournierova gangrena je TIP I infekcije analnog područja
- TIP II:
 - a) *Monomikrobna* nekrotizirajuća infekcija uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom skupine A, može biti uzrokovana i *Staphylococcus aureus*.
 - b) Pacijenti su obično mlađi i zdraviji s anamnezom traume, razderotine, opekline, operacije ili uzimanja IV droga

FAKTORI RIZIKA:

- Manja razderotina ili tupa trauma (istegnuće mišića, uganuće ili nagnječenje)

- Oštećenje kože (lezija kože izazvana virusom, ubod insekata, injekcija droga)
- Nedavni kirurški zahvati (uključujući zahvate na debelom crijevu, urološki i ginekološki zahvat, obrezivanje)
- Oštećenje sluznice (hemoroidi, rektalne fisure, epiziotomija)
- Imunosupresija (DM, ciroza, neutropenija, HIV infekcija)
- Maligna bolest
- Pretilost
- Alkoholizam
- Kod žena: trudnoća, porod, gubitak trudnoće, ginekološki zahvati
- Politrauma

10.3 KLINIČKA SLIKA: prezentira se akutno (kroz nekoliko sati)

a) lokalno: Eritem (bez oštarih rubova; 72 %)

Edem koji se proteže izvan vidljivog eritema (75 %)

Jaka bol (nerazmjerna nalazima pregleda u nekim slučajevima; 72 %)

Groznica (60 %)

Krepitacija (samo organizmi koji stvaraju plin- prisutna je 13-31%)

Bule na koži, nekroza ili ekhimoza (38 %)

b) sistemski: febrilitet, tahikardija i hipotenzija (razvojem šoka). Ostali simptomi uključuju malaksalost, mialgije, proljev i anoreksiju.

Znakovi koji upućuju na nekrotizirajući fasciitis

- Jaka bol koja nije razmjerna nalazima fizičkog pregleda
- Ekhimoze ili nekroza kože
- „Napeti“ edem (koža se doima tvrdo/drveno)
- Bule/mjehurići
- Opipljiva krepitacija (često odsutna ako bakterije ne proizvode plinove)
- Lokalizirana hipestezija kože (zbog lokalnog uništenja živaca)
- Osip koji se brzo širi tijekom nekoliko sati

10.4. OBRADA

a) LABORATORIJSKA OBRADA:

The laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC) score- koristi 6 parametara za procjenu rizika od nekrotizirajućeg fascitisa

VARIJABLA	VRIJEDNOST	BODOVI
CRP (mg/L)	< 150	0
	>=150	4
Leukociti (stanice/mm ³)	<15	0
	15-25	1
	>=25	2
Hemoglobin (g/L)	>135	0
	135-110	1
	<110	2
Natrij u serumu (mmol/L)	>=135	0
	<135	2
Kreatinin (umol/L)	<141	0
	>=141	2
Glukoza u serumu (mmol/L)	<=10	0
	>10	2
RIZIK	VJEROVATNOST	BODOVI
nizak	<50%	<=5
umjeren	50-75%	6-7
visok	>75 %	>=7

Rezultat >= 6 ima 92% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 96% negativnu prediktivnu vrijednost.

Ima ograničenu osjetljivost i stoga se ne smije koristiti kao jedina determinanta kliničkog odlučivanja za dijagnozu NF- oprezno tumačenje rezultata (klinička sumnja može biti superiornija).

- b) RADIOLOŠKA OBRADA: CT i MRI su osjetljiviji od obične radiografije, ali im nedostaje specifičnosti. Ako sumnjate na NF, snimanje ne bi trebalo odgoditi kiruršku konzultaciju
- c) „TEST PRSTOM“: u nekim slučajevima može se napraviti “test prstom”. U lokalnoj anesteziji se napravi rez (2 cm) na koži do duboke fascije i kažiprstom se ispita upitno mjesto. Pozitivni rezultati uključuju prisutnost gnoja, nedostatak krvarenja i nedostatak otpora tkiva (duboka tkiva lako diseciraju uz minimalan otpor na tupu disekciju duž fascije). Naravno, ovo nije uobičajena tehnika koju će koristiti većina liječnika hitne pomoći.
- d) OPERATIVNA EKSPLOKACIJA: Zlatni standard za dijagnostiku je operativna eksploracija

Savjeti/Zamke u dijagnostici nekrotizirajućeg fasciitisa:

- Pretpostavka da pacijent nema nekrotizirajući fasciitis jer je dobrog općeg stanja je kriva (ključ povoljnog ishoda nekrotizirajućeg fascitisa je rano otkrivanje)
- Isključivanje nekrotizirajućeg fasciitisa na temelju slabe boli, odsustva krepitacije/febriliteta
- Odgoda kirurškog debridmana zbog izvođenja opsežne obrade u klinički očitim slučajevima
- Nekrotizirajući fasciitis može se pojaviti kod inače zdravih pacijenata nakon manje traumatske ozljede.
- Proučite vitalne znakove – većina pacijenata će imati tahikardiju i/ili tahipneju nerazmjernu vrućici.
- Upotrijebite POCUS za traženje plinova u bolesnika s malom ili umjerenom vjerojatnošću – ako vidite mjehuriće plina, dijagnoza NF je postavljena i pacijent zahtijeva kirurško liječenje

10.5. LIJEČENJE

a) KIRURŠKI DEBRIDMAN

b) ANTIBIOTICI:

Karbapenem (npr meropenem 1 gr. IV X 3) ili Piperacilin/Tazobactam (3.375 gr.iv. X 4)

PLUS

Antibiotik s djelovanjem protiv MRSA (npr. vankomicin 15 mg/kg x3)

PLUS

Klindamicin (600 mg iv X3)

c) PODRŠKA HEMODINAMICI

UPALNA STANJA U TRBUHU

Tihomir Bradić

1. AKUTNI PANKREATITIS

1.1. DEFINICIJA

- Akutni pankreatitis je naglo nastali upalni proces gušterače s potencijalnim sistemskim utjecajem i posljedičnim sindromom multiorganske disfunkcije
- Razlikujemo
 - Blagu upalu gušterače kao samoograničavajuću bolest bez lokalnih ili sistemskih komplikacija
 - Umjereno tešku upalu gušterače koja je definirana prolaznim organskim zatajenjem (u trajanju kraćem od 48h) s ili bez lokalnih komplikacija
 - Tešku upalu gušterače koja je karakterizirana perzistentnim organskim zatajenjem (duljim od 48h) s lokalnim komplikacijama i zahvaćanjem drugih organskih sustava te visokim stupnjem morbiditeta i mortaliteta
- Lokalne komplikacije uključuju akutne peripankreatične tekuće kolekcije, akutne nekrotične kolekcije (pankreatična i peripankreatična nekroza, sterilna ili inficirana), pseudociste gušterače te „walled-off“ nekrozu (WON) koja može biti sterilna ili inficirana

1.2. ETIOLOGIJA

- Žučni kamenci – najčešći etiološki čimbenik (35-40%)
 - Češće u žena
- Alkohol – drugi najčešći etiološki čimbenik (30%)
 - Za napomenuti je da je dokazano kako je pušenje nezavisni čimbenik rizika za razvoj akutne upale gušterače
- Trauma
- Lijekovi
 - Najčešće se javlja unutar 4-8 tjedana od početka uzimanja lijeka
 - Primjeri lijekova: paracetamol, aminosalicilati (sulfasalazin), azatioprin, dexametazon, furosemid, hidroklorotiazid, metronidazol, tetraciklini

- Neki lijekovi imaju intrizičnu toksičnost te predoziranje istima može uzrokovati akutni pankreatitis (primjerice eritromicin ili paracetamol)
- Načelno gledajući, akutni pankreatitis uzrokovan lijekovima je blag i samoograničavajući te se treba posumnjati na navedenu etiologiju tek po isključenju drugih, češćih, čimbenika
- Infektivna zbivanja
- Autoimuni pankreatitis
- Ubodi insekata – škorpioni, nije karakteristično za naše podneblje
- Metabolički poremećaji – hipertrigliceridemija, hiperkalcemija
- Post-ERCP pankreatitis

1.3. KLINIČKA SLIKA

- Simptomi
 - Bol u epigastriju, obično naglo nastala, konstantnog trajanja uz moguće širenje u leđa
 - Mučnina ili povraćanje
 - Vrućica
- Status
 - Palpatorno bolnost abdomena, ponekad uz defans
 - Grey-Turnerov znak (ekhimoze jednog ili oba boka) i Cullenov znak (periumbilikalne ekhimoze) kod hemoragičnog pankreatitisa
 - Dispneja se može javiti u slučaju pridruženih pleuralnih izljeva, atelektaze ili ARDS-a
 - Znaci šoka ili multiorganskog zatajenja u slučaju teške upale gušterače

1.4. DIJAGNOZA

- Potrebna su minimalno 2 od 3 kriterija
 - karakteristična bol u abdomenu
 - porast serumskih amilaza ili lipaza 3x iznad gornje granice normale
 - preferira se lipaza pošto je specifičnija od amilaza
 - radiološka dijagnostika – obično CT ili UZV abdomena

- laboratorijska dijagnostika
 - KKS, CRP
 - U pankreatitisu je moguća leukocitoza i povišen CRP, posebice u teškom pankreatitisu, ali su načelno znak upalnog procesa, a ne infekcije
 - Bilirubin i hepatogram
 - AST, ALT, alkalna fosfataza i bilirubin također mogu biti povišeni, posebice u bilijarnom pankreatitisu
 - Kalcij
 - Hipokalcemija je marker teškog pankreatitisa, a nastaje zbog ekstrasvazacije albuminima bogate intravaskularne tekućine u peritonejski prostor pri čemu se kalcij veže za albumine
 - Lipidogram kod sumnje na akutni pankreatitis uslijed hipertrigliceridemije
 - Ostali nalazi: ureja, kreatinin, Na, K

1.5. STRATIFIKACIJA RIZIKA

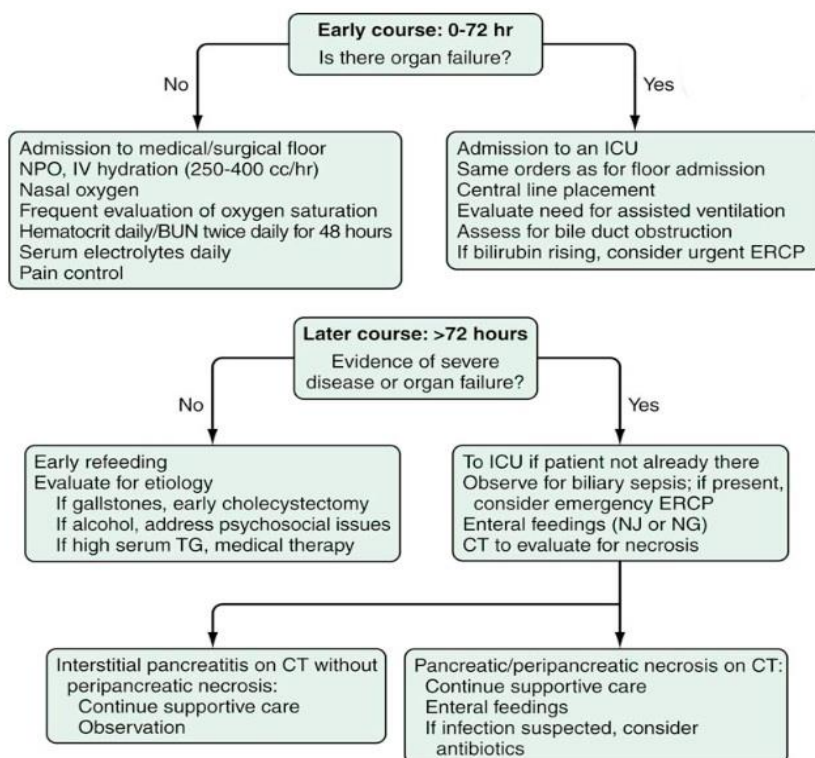
- porast ureje je dobar prediktor za perzistentnog zatajenja organa unutar 48h od prezentacije
- prokalcitonin je dobar prediktor inficirane nekroze gušterače kod bolesnika s dokazanim nekrotičnim pankreatitisom
- znakovi SIRS-a po prezentaciji kao i prisutnost istih 48h od prezentacije povećavaju morbiditet i mortalitet
- scoring sustavi (nisu uvijek primjenjivi u hitnoj službi)
 - APACHE II (8 ili više označava tešku bolest)
 - Ransonovi kriteriji (3 ili više upućuje na tešku bolest)

1.6. PRISTUP I LIJEČENJE U HITNOJ SLUŽBI

- Rana i agresivna volumna nadoknada (kristaloidi 3L kroz 24h) uz pažljivi monitoring volumnog statusa
- Analgezija s opioidnim analgeticima uz obavezni antiemetik
- Utvrditi postoje li lokalne ili sistemske komplikacije akutnog pankreatitisa
- Monitoring saturacije kisikom
 - Suplementacijski kisik ukoliko je potrebno

- Uzeti u obzir mogući razvoj ARDS-a koji se najčešće javlja između 2. i 7. dana bolesti
- Antibiotici samo u slučaju znakova infekcije (kolangitis) ili nekrotizirajućeg pankreatitisa
 - Izbjegavati profilaktičku antibiotsku terapiju u slučaju izostanka navedenih kriterija
 - Antibiotici s najboljom penetracijom u gušteraču su imipenem, fluorokinoloni (ciprofloksacin) i metronidazol
- Hitni ERCP samo u slučaju bilijarne sepe
- Prehrana
 - Kod blagog oblika akutnog pankreatitisa odmah započeti s hranjenjem ukoliko izostaje izraženo povraćanje
 - Kod teškog oblika akutnog pankreatitisa izbjegavati unos hrane do izostanka bolova u abdomenu
- Izbjegavati prerani CT abdomena osim u slučaju teškog pankreatitisa ili dijagnostičke nesigurnosti
 - Inače učiniti CT abdomena 72h od početka tegoba s pitanjem lokalnih komplikacija (pseudocista gušterače, upalne kolekcije)

ALGORITAM 1.



Izvor: Slesinger i Fordtranov udžbenik bolesti gastrointestinalnog trakta i jetre

2. AKUTNI APENDICITIS

2.1. DEFINICIJA

- Akutni apendicitis je upala slijepog crijeva najčešće uslijed opstrukcije lumena
- Riječ je o jednoj od najčešćih hitnih stanja u abdominalnoj kirurgiji uz vršnu incidenciju u dobi između 10 i 30 godina iako se može javiti u bilo kojoj dobi

2.2. KLINIČKA SLIKA

- Simptomi
 - Inicijalno bol u periumbilikalnoj regiji koja potom migrira u DDK abdomena (McBurneyeva točka)
 - Bol je najčešće praćena inapetencijom, mučninom s ili bez povraćanja koje se karakteristično javlja nakon pojave boli
 - Može biti praćena subfebrilitetom
- Status
 - Palpatorno bolnost abdomena tipično u DDK uz mogući defans
 - Abdomen može biti „tvrd kao daska“ – češće u mlađe populacije
 - Rovsingov znak – bol u DDK prilikom palpacije DLK
 - Psoas znak – bolnost prilikom ekstenzije kuka u slučaju retrocekalno položenog apendiksa
 - Obturator znak – bolnost prilikom unutarnje rotacije natkoljenice u fleksiji
- Klinička slika u starijih bolesnika, trudnica i pedijatrijskih bolesnika je često atipična

2.3. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KOD ATIPIČNE PREZENTACIJE

- Gastroenteritis
- Torzija jajnika, ektopična trudnoća, upalna bolest zdjelice
- Urinarna infekcija
- Pijelonefritis
- Akutna egzacerbacija Crohnove bolesti
- Akutni divertikulitis

2.4. PRISTUP I LIJEČENJE U HITNOJ SLUŽBI

- Laboratorijska dijagnostika
 - KKS – leukocitoza sa skretanjem u lijevo je česta, ali nije specifična
 - CRP može biti povišen, ali može biti i urednih vrijednosti
 - Analiza urina kako bi se isključila urinarna infekcija ili nefrolitijaza
 - Obavezno β HCG u žena generativne dobi kako bi se isključila eventualna ektopična trudnoća
- Slikovna dijagnostika
 - Zlatni standard je CT abdomena i zdjelice
 - UZV abdomena se inicijalno radi kod djece i trudnica
 - MR abdomena se može raditi kod trudnica ukoliko je UZV nejasan
- Liječenje
 - NPO
 - Volumna nadoknada kristaloidima
 - Analgezija – neće maskirati kliničku sliku
 - Opoioidi, paracetamol
 - Antibiotiska terapija u sklopu preoperativne pripreme
 - Ceftriakson + metronidazol ili ertapenem
 - U slučaju sumnje na sepsu ili perforaciju slijepog crijeva širokospektralni antibiotik (primjerice piperacilin-tazobaktam ili meropenem)
- Konzultirati kirurga
- U slučaju nejasne dijagnoze opservirati bolesnika te ponoviti laboratorijsku obradu uz konzultaciju kirurga