

Vojnomedicinska akademija, Klinika za infektivne i tropske bolesti, Beograd<sup>1</sup> Stručni članak  
Institut za vazduhoplovnu medicinu<sup>2</sup> Professional article  
Institut za medicinska istraživanja, Beograd<sup>3</sup> UDK 616.94:616.15]-07  
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Klinika za infektivne bolesti<sup>4</sup> DOI: 10.2298/MPNS1004267M

## KONCENTRACIJA LAKTATA, C-REAKTIVNOG PROTEINA I KREATININA U KRVI KAO RANI INDIKATORI TEŽINE I ISHODA SEPSE

*BLOOD CONCENTRATIONS OF LACTATE, C-REACTIVE PROTEIN, AND CREATININE  
AS EARLY INDICATORS OF SEVERITY AND OUTCOME OF SEPSIS*

**Dragan MIKIĆ<sup>1</sup>, Gordana ARSIĆ-KOMLJENović<sup>2</sup>, Darko NOŽIĆ<sup>1</sup>, Milica ČUČUZ<sup>3</sup>,  
Radmila DIMITRIJEVIĆ<sup>1</sup> i Jovan VUKADINOV<sup>4</sup>**

**Sažetak** – Brza dijagnoza sepse i njenih komplikacija je esencijalna zato što se ishod bolesnika sa sepsom može popraviti ako se adekvatna terapija započne rano. Cilj ovog rada je bio da se uporede inicijalne prosečne koncentracije laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi sa težinom i ishodom sepse. Težina bolesti kod 30 bolesnika određena je na osnovu skora *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation*. Oni su, prema konsenzus kriterijumima, podeljeni u grupe sa sepsom, teškom sepsom i septičkim šokom, bez multiorganske disfunkcije i sa njom i na preživele i umrle bolesnike. Razlike u koncentracijama laktata bile su značajne između svih ispitivanih grupa, dok su koncentracije C-reaktivnog proteina bile znatno veće samo kod umrlih nego kod preživelih bolesnika ( $p < 0,05$ ). Bolesnici sa septičkim šokom imali su znatno veće koncentracije kreatinina nego bolesnici sa sepsom, kao i bolesnici sa multiorganskom disfunkcijom i smrtnim ishodom, u odnosu na odgovarajuće grupe ( $p < 0,05$ ). Skor *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation* odlično je klasifikovao bolesnike prema kliničkoj težini bolesti, razvoju multiorganske disfunkcije i ishodu sepse, a najbolje je korelirao sa koncentracijama laktata ( $p < 0,001$ ). Koncentracija laktata određena na dan prijema je, u odnosu na C-reaktivni protein i kreatinin, bolji pokazatelj težine i ishoda sepse, a septički skor, u odnosu na ove parametre, bolje klasifikuje bolesnike u grupe sa različitim težinom bolesti, bez multiorganske disfunkcije i sa njom i prema ishodu sepse.

**Ključne reči:** Laktati; C-Reaktivni protein; Kreatinin; Sepsa; Dijagnoza; Septični šok; APACHE

### Uvod

Sepsa predstavlja dinamičan, heterogen i veoma težak klinički sindrom uzrokovan sistemskim zapaljenjskim odgovorom domaćina na infekciju, čije su komplikacije jedan od vodećih uzročnika morbiditeta i mortaliteta u svetu, posebno u jedinicama intenzivne nege [1–4]. Manifestuje se febrilnošću, tahikardijom, tahipnejom, promenom u broju leukocita, povećanjem sinteze proteina akutne faze, metaboličkim i drugim poremećajima, uključujući i teško oštećenje funkcije endotela, praćeno razvojem šoka i sindroma multiorganske disfunkcije [5–19]. Uprkos značajnom iskoraku u razumevanju patogeneze sepse, primeni moćne antibiotske terapije i napretku u pogledu podrške hemodinamičkom statusu i funkcijama organa, incidencija sepse je u stalnom porastu, a smrtnost se, prema pojedinim studijama, kreće 20–55% i više. Zato je i danas za terapiju sepse od esencijalnog značaja brzo postavljanje dijagnoze i dobra procena težine i ishoda bolesti, što bitno utiče na izbor i dinamiku tretmana obolelih, ali i na smanjenje stope mortaliteta od sepse i njenih komplikacija. S obzirom na to da određivanje koncentracije pojedinih medijatora koji učestvuju u patogenezi sepse i primena antimedijatorske terapije nisu dali očekivane rezultate, i dalje postoji potreba za reevaluacijom značaja pojedinih kliničko-laboratorijskih parametara u proceni težine i ishoda sepse [20–32]. U tom

smislu, od laboratorijskih parametara za dodatna ispitivanja posebno su interesantni laktati i C-reaktivni protein (CRP), ali i kreatinin u krvi, koji se rutinski mogu određivati i u manjim bolnicama [33–47]. Rukovodeći se iznetim činjenicama i dosadašnjim iskustvom u kliničkom radu, postavili smo sledeći cilj rada: ispitati i uporediti stepen povezanosti inicijalnih prosečnih koncentracija laktata, CRP i kreatinina u krvi sa težinom bolesti, razvojem sindroma multiorganske disfunkcije i ishodom sepse.

### Materijal i metode

U ovu prospektivnu studiju bilo je uključeno ukupno 30 odraslih bolesnika sa sepsom. Kod svih bolesnika sepsa se razvila pre prijema u bolnicu i nije bila povezana sa prethodnom hirurškom intervencijom. Njihove najznačajnije demografske i kliničke karakteristike prikazane su u Tabeli 1. Pored osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara, određivani su i protrombinsko vreme, koncentracija degradacionih proizvoda fibrina, CRP i laktata u venskoj i pH vrednost i gasne analize u arterijskoj krvi. Mikrobiološke analize podrazumevale su ispitivanje hemokultura i drugih kultura (urin, likvor, ascit, bris), kao i serološke analize. Uzročnici sepse su dokazani kod 25 bolesnika (83,3%). Kod svih bolesnika su u trosatnim intervalima određivani aksilarna telesna temperatura u °C, broj respiracija i srčana

**Skraćenice**

|        |                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------|
| CRP    | – C-reaktivni protein                                             |
| MODS   | – sindrom multiorganske disfunkcije                               |
| APACHE | – <i>Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation</i> skor |
| SOFA   | – <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> skor             |

**Tabela 1.** Glavne demografske i kliničke karakteristike 30 bolesnika sa sepsom**Table 1.** Main demographic and clinical characteristics of 30 patients with sepsis

| Demografske i kliničke karakteristike<br><i>Demographic and clinical characteristics</i> | Podaci, broj bolesnika<br><i>Data, number of patients</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Godine/Age                                                                               | 64,9 ± 12,1 (34–81)                                       |
| Pol (muškarci/žene)/Sex (men / women)                                                    | 19 (63,3%) / 11 (36,7%)                                   |
| Osnovne bolesti/Underlying diseases                                                      | 12 (40,0%)                                                |
| Inicijalni APACHE II skor<br><i>Initial APACHE II score</i>                              | 23,3 ± 7,4 (10–39)                                        |
| Bakterijemija/Bacteremia                                                                 | 13 (43,3%)                                                |
| Sepsa/Sepsis                                                                             | 9 (30,0%)                                                 |
| Teška sepsa/Severe sepsis                                                                | 13 (43,3%)                                                |
| Septički šok/Septic shock                                                                | 8 (26,7%)                                                 |
| MODS                                                                                     | 14 (46,6%)                                                |
| Umrli/Non-survivors                                                                      | 6 (20%)                                                   |

na frekvencija u toku jedne minute i arterijski krvni pritisak u mmHg.

Svi bolesnici su, na osnovu kliničko-laboratorijskih nalaza, klasifikovani u različite grupe: bolesnici sa sepsom, teškom sepsom i septičkim šokom, bolesnici sa sindromom i bez sindroma multiorganske disfunkcije (MODS) i preživeli i bolesnici sa smrtnim ishodom. Dijagnoza sepsa, teške sepsa i septičkog šoka postavljana je na osnovu konsenzus kriterijuma *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* [1]. Prema ovim kriterijumima, u prisustvu infekcije, sepsa je definisana sa najmanje dva od sledećih parametara: a) temperatura >38°C / <36°C; frekvencija srca >90/min; broj respiracija >20/min; broj leukocita >12,000/μL / <4,000/μL. Kod pet bolesnika kod kojih infekcija nije dokazana, pored navedenih kriterijuma, dijagnoza je postavljena na osnovu odgovora na antibiotsku terapiju, uz isključenje drugih mogućih pokretača sindroma sistemskog zapaljenjskog odgovora. Teška sepsa je definisana kao sepsa u prisustvu bar jednog od sledećih kriterijuma: hipotenzija, oligurija, metabolička acidoza i promena mentalnog statusa. Septički šok je definisan kao sepsa sa hipotenzijom koja zahteva primenu inotropnih agenasa uprkos adekvatnoj nadoknadi cirkulišućeg volumena, a hipotenzija kao sistolni arterijski krvni pritisak < 90 mmHg. Postojanje MODS utvrđivano je na osnovu skora *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA), a disfunkcije centralnog nervnog sistema prema Glasgow koma skali, dok je procena težine sepsa vršena prema *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) skoru [32, 46, 47]. U grupu bolesnika sa smrtnim ishodom uključeni su bolesnici koji su umrli tokom hospitalizacije.

**Statističke analize**

Rezultati su prezentovani kao srednje vrednosti ± SD. Za procenu značajnosti razlika između pojedinih grupa korišćeni su Studentov t-test i Mann-Whitney u-test. Za proučavanje međusobnih odnosa dve pojave korišćena je Pearsonova korelacija, a poređenje distribucija (frekvencija) vršeno je  $\chi^2$  testom ili Kolmogorov-Smirnov testom. Značajnost razlika procenjena je na osnovu tri nivoa verovatnoće:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  i  $p < 0,001$ . Za statističku obradu podataka korišćeni su statistički programi za PC računare – *Stat for Windows i Microstatic*.

**Rezultati**

Povišene nivoe laktata u krvi na dan prijema imalo je 16 (53,3 %), a kreatinina 19 (63,3 %) bolesnika sa prosečnom vrednošću  $3,7 \pm 1,2$  mmol/L, odnosno  $173,4 \pm 121,6$  mmol/L, dok su povišene koncentracije CRP zabeležene kod svih 30 bolesnika (prosečna vrednost  $260,9 \pm 116,5$  mg/L). Istovremeno, prosečni APACHE II skor u celoj grupi bolesnika bio je  $23,3 \pm 7,4$ . Prosečne koncentracije laktata, CRP i kreatinina u grupama bolesnika određenih na osnovu konsenzus kriterijuma, kao i prosečni APACHE II skor povećavali su se uporedo sa povećanjem kliničke težine sepsa, što je prikazano u Tabeli 2. Međutim, statistički značajna razlika između prosečnih nivoa laktata zabeležena je kod svih grupa bolesnika, dok je prosečna koncentracija kreatinina bila statistički značajno veća samo kod bolesnika sa septič-

**Tabela 2.** Odnos inicijalnih koncentracija laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi kod bolesnika sa različitim težinom sepsa**Table 2.** Relationship between initial lactate, C-reactive protein, and creatinine blood concentrations in patients with different severity of sepsis

| Parametar,<br>srednja vrednost ± SD,<br>raspon<br><i>Parameter,<br/>mean value<br/>± SD, range</i> | Bolesnici grupisani prema<br>konsenzus kriterijumima<br><i>Patients grouped according to<br/>consensus criteria</i> |                                                  |                                                  | p-vrednost<br><i>p value</i>                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                                                                    | Sepsa <sup>1</sup><br><i>Sepsis</i>                                                                                 | Teška sepsa <sup>2</sup><br><i>Severe sepsis</i> | Septički šok <sup>3</sup><br><i>Septic shock</i> |                                                 |
| Laktati<br>(mmol/L)                                                                                | 1,4±0,3<br>(1,2–1,8)                                                                                                | 3,2±2,1<br>(2,2–5,1)                             | 5,1±2,9<br>(3,9–8,1)                             | 1 : 2 < 0,05<br>1 : 3 < 0,01<br>2 : 3 < 0,05    |
| C-reaktivni<br>protein (mg/l)                                                                      | 229,0±103,5<br>(92,6–318,8)                                                                                         | 266,8±113,6<br>(126,5–40,5)                      | 285,8±135,4<br>(226,6–573,0)                     | 1 : 2 ns<br>1 : 3 ns<br>2 : 3 ns                |
| Kreatinin<br>(umol/L)                                                                              | 87,9±48,7<br>(61–148)                                                                                               | 158,6±93,9<br>(122–252)                          | 276,1±312,6<br>(243–536)                         | 1 : 2 ns<br>1 : 3 < 0,05<br>2 : 3 ns            |
| APACHE II<br>skor                                                                                  | 13,8±3,8<br>(10–18)                                                                                                 | 18,7±2,9<br>(12–25)                              | 31,8±3,6<br>(26–39)                              | 1 : 2 < 0,001<br>1 : 3 < 0,001<br>2 : 3 < 0,001 |

**Tabela 3.** Odnos inicijalnih koncentracija laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi kod bolesnika sa i bez MODS**Table 3.** Relationship between initial lactate, C-reactive protein, and creatinine blood concentrations in patients with and without MODS

| Parametar, srednja vrednost $\pm$ SD, raspon<br>Parameter, mean value $\pm$ SD, range | Bolesnici sa i bez MODS<br>Patients with and without MODS |                                   | p-vrednost<br>p value |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                                                                                       | MODS – DA<br>YES<br>(N = 14)                              | MODS – NE<br>NO<br>(N = 16)       |                       |
|                                                                                       |                                                           |                                   |                       |
| Laktati (mmol/L)<br>Lactate (mmol/L)                                                  | 5,2 $\pm$ 1,3<br>(2,1–8,1)                                | 1,5 $\pm$ 1,1<br>(1,2–2,6)        | < 0,01                |
| C reaktivni protein (mg/l)<br>C-reactive protein (mg/ml)                              | 262,5 $\pm$ 128,9<br>(126,5–573,0)                        | 226,8 $\pm$ 102,4<br>(92,6–440,5) | ns                    |
| Kreatinin (umol/L)<br>Creatinine (umol/L)                                             | 242,1 $\pm$ 348,5<br>(122–536)                            | 121,2 $\pm$ 142,7<br>(61–252)     | < 0,05                |
| APACHE II skor<br>APACHE II score                                                     | 26,2 $\pm$ 6,9<br>(12–39)                                 | 14,6 $\pm$ 3,9<br>(10–20)         | < 0,001               |

**Tabela 4.** Odnos inicijalnih koncentracija laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi kod preživelih i umrlih bolesnika**Table 4.** Relationship between initial lactate, C-reactive protein, and creatinine blood concentrations in survivors and non-survivors

| Parametar, srednja vrednost $\pm$ SD, raspon<br>Parameter, mean value $\pm$ SD, range | Bolesnici sa različitim ishodom sepe<br>Patients with different outcome of sepsis |                                      | p vrednost<br>p value |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                       | Preživeli (N = 24)<br>Survivors                                                   | Umrli (N = 6)<br>Non-survivors       |                       |
|                                                                                       |                                                                                   |                                      |                       |
| Laktati (mmol/L)<br>Lactate (mmol/L)                                                  | 3,7 $\pm$ 1,2<br>(1,2 – 6,2)                                                      | 5,7 $\pm$ 1,2<br>(2,1 – 8,1)         | < 0,001               |
| C reaktivni protein (mg/l)<br>C-reactive protein (mg/ml)                              | 237,6 $\pm$ 94,9<br>(92,1 – 451,4)                                                | 361,8 $\pm$ 155,4<br>(136,4 – 573,0) | < 0,05                |
| Kreatinin (umol/L)<br>Creatinine (umol/L)                                             | 154,9 $\pm$ 217,2<br>(61 – 415)                                                   | 289,2 $\pm$ 296,7<br>(214 – 536)     | < 0,05                |
| APACHE II skor<br>APACHE II score                                                     | 18,6 $\pm$ 6,8<br>(10 – 32)                                                       | 31,4 $\pm$ 5,2<br>(23 – 39)          | < 0,001               |

kim šokom u odnosu na bolesnike sa sepsom ( $p < 0,05$ ). Za razliku od prethodna dva parametra, prosečne koncentracije CRP u sve tri grupe nisu se međusobno znatno razlikovale, a između prosečnih vrednosti APACHE II skora registrovana je statistički visokoznačajna razlika ( $p < 0,001$ ).

Bolesnici sa sepsom su takođe podeljeni u grupe sa i bez MODS, a rezultati ispitivanja, prikazani u Tabeli 3, pokazuju da su kod bolesnika sa MODS, u odnosu na drugu grupu bolesnika, koncentracije laktata ( $p < 0,01$ ) i kreatinina ( $p < 0,05$ ) u krvi, kao i prosečne vrednosti APACHE II skora ( $p < 0,001$ ) bile statistički značajno veće. Međutim, razlike u koncentracijama CRP u ove dve grupe nisu bile statistički značajne.

U ovoj studiji su ispitivane i razlike između inicijalnih prosečnih koncentracija laktata, CRP i kreatinina u krvi i prosečnog APACHE II skora kod preživelih i bolesnika sa smrtnim ishodom od sepe. Rezultati prikazani u Tabeli 4 pokazuju da su prosečni nivoi laktata i prosečne vrednosti APACHE II skora kod bolesnika sa smrtnim ishodom u odnosu na preživle bolesnike bili statistički visokoznačajno

**Tabela 5.** Odnos APACHE II skora i koncentracija laktata u krvi kod preživelih i umrlih bolesnika u prvih sedam dana od sepe**Table 5.** Relationship between APACHE II score and lactate blood concentrations in survivors and non-survivors in the first seven days of sepsis

| Dani<br>Days | APACHE II skor, srednja vrednost $\pm$ SD<br>APACHE II score, mean value $\pm$ SD |                        | p-vrednost<br>p value | Laktati, srednja vrednost $\pm$ SD<br>(mmol/L)<br>Lactate, mean value $\pm$ SD, (mmol/L) |                        | p vrednost<br>p value |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|
|              | Preživeli<br>Survivors                                                            | Umrli<br>Non-survivors |                       | Preživeli<br>Survivors                                                                   | Umrli<br>Non-survivors |                       |
|              |                                                                                   |                        |                       |                                                                                          |                        |                       |
| 0.           | 18,6 $\pm$ 6,8                                                                    | 31,4 $\pm$ 5,2         | < 0,001               | 3,7 $\pm$ 1,2                                                                            | 5,7 $\pm$ 1,2          | < 0,001               |
| 1.           | 20,7 $\pm$ 5,6                                                                    | 38,2 $\pm$ 9,6         | < 0,001               | 3,8 $\pm$ 1,3                                                                            | 6 $\pm$ 0,9            | < 0,001               |
| 3.           | 16,3 $\pm$ 5,6                                                                    | 37,7 $\pm$ 6,1         | < 0,001               | 3,6 $\pm$ 1,6                                                                            | 6,9 $\pm$ 0,7          | < 0,001               |
| 5.           | 13,6 $\pm$ 5,9                                                                    | 39,5 $\pm$ 0,7         | < 0,001               | 2,8 $\pm$ 0,8                                                                            | 7,1 $\pm$ 0,2          | < 0,001               |
| 7.           | 11,5 $\pm$ 6,3                                                                    | 41,0                   | < 0,001               | 2,6 $\pm$ 0,6                                                                            | 8,1                    | < 0,001               |

veći ( $p < 0,001$ ), dok je ta razlika kada su u pitanju koncentracije CRP i kreatinina bila manje izražena ( $p < 0,05$ ).

Uzimajući u obzir statistički visokoznačajnu povezanost inicijalnih koncentracija laktata i vrednosti APACHE II skora sa ishodom sepe, ispitali smo i odnos prosečnih vrednosti ovih parametara između preživelih i umrlih bolesnika do sedmog dana sepe i pokazali da su u tom periodu kod bolesnika sa smrtnim ishodom, u odnosu na preživle, koncentracije laktata u krvi i vrednosti APACHE II skora bile statistički visokoznačajno veće (Tabela 5).

U ovoj studiji ispitivali smo i koji od tri laboratorijska parametra određena kod bolesnika sa sepsom na prijemu najbolje korelira sa septičkim skorom. Rezultati su prikazani u Tabeli 6 i pokazuju da inicijalne koncentracije laktata, CRP, i kreatinina u krvi pozitivno i statistički značajno koreliraju sa APACHE II skorom, ali da je rang korelacije najveći između laktata i APACHE II skora. Pored toga, između vrednosti APACHE II skora i koncentracija laktata, u odnosu na APACHE II skor i CRP, odnosno kreatinin, registrovana je bolja korelacija i u prvih sedam dana sepe, što je takođe prikazano u Tabeli 6.

## Diskusija

Mortalitet od teške sepe i njenih komplikacija, uprkos velikom napretku u poznavanju patogeneze ove bolesti i primeni novih terapijskih modaliteta, ostaje i dalje veoma visok. Znatno doprinos ovakvoj situaciji ima i nekritična primena antibiotika, koja je u našoj, kao i u mnogim drugim studijama, bila uzrok malog broja pozitivnih hemokultura i bitno je uticala na terapiju bolesnika sa sepsom tokom hospitalizacije [4, 5, 25, 29, 40, 45]. Međutim, prema mišljenju brojnih autora, jedan od najvažnijih uzroka terapijskog neuspeha, posebno kada su u pitanju septički šok i MODS, predstavlja zakasnela dijagnoza i terapija ovog teškog kliničkog sindroma [17, 18, 48–50]. Zbog toga se, u kontekstu pomenutih dijagnostičkih i terapijskih poteškoća, pored nedostatka „idealnog“ kliničkog biomarkera za diferencijalnu dija-

**Tabela 6.** Korelacija koncentracija laktata, C-reaktivnog proteina i kreatinina u krvi sa APACHE II skorom u prvih sedam dana od sepse

**Table 6.** Correlation between lactate, C-reactive protein and creatinine blood concentrations and APACHE II score in the first seven days of sepsis

| Parametar<br>Parameter                                   | APACHE II skor/APACHE II score |                 |                 |                 |                 |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                          | 0. dan<br>Day 0                | 1. dan<br>Day 1 | 3. dan<br>Day 3 | 5. dan<br>Day 5 | 7. dan<br>Day 7 |
| Laktati (mmol/L)<br>Lactate (mmol/L)                     | 0,7500                         | 0,7900          | 0,7400          | 0,8600          | 0,8300          |
| C-reaktivni protein (mg/l)<br>C-reactive protein (mg/ml) | 0,4300                         | 0,6300          | 0,1900*         | 0,4500          | 0,5100          |
| Kreatinin (umol/L)<br>Creatinine (umol/L)                | 0,5500                         | 0,6300          | 0,7800          | 0,7600          | 0,7300          |

\* Bez statističke značajnosti (ostale korelacije su statistički značajne, rang korelacije na nivou  $p < 0,05$  i više)

\* Without statistical significance (other correlations are statistically significant, rank of correlation on the level  $p < 0,05$  or more)

gnozu sepse, kao posebno važan problem nameće brza i kvalitetna procena težine i ishoda bolesti, od koje zavisi ne samo izbor antibiotske i druge terapije sepse nego i dinamika njene primene. Rana i prava dijagnoza septičkih komplikacija ponekad je neobično teška pa je traženje novih načina za prevazilaženje ovog problema još uvek veoma značajan zadatak za kliničare [47, 49, 51].

Glavni cilj naše studije odnosio se na određivanje inicijalnih koncentracija laktata, CRP i kreatinina u krvi u grupi neselekcionihi, nehirurških odraslih bolesnika sa vanbolnički stečenom sepsom i ispitivanje povezanosti ovih koncentracija sa težinom sepse, razvojem septičkih komplikacija i ishodom bolesti. Pored toga, kod ovih bolesnika je ispitivana i korelacija inicijalnih nivoa laktata, CRP i kreatinina u krvi sa vrednostima APACHE II skora određenog na dan prijema u bolnicu. Rezultati dobijeni u ovoj studiji, slično rezultatima drugih studija, pokazali da APACHE II skor kod bolesnika sa različitim težinom sepse gotovo idealno odvađa bolesnike u grupe određene na osnovu konsenzus kriterijuma, kao i bolesnike sa MODS i smrtnim ishodom od bolesnika bez multiorganske disfunkcije i preživelih [26, 27, 30, 31, 52, 53]. S obzirom na to da on predstavlja jedan od najprihvatljivijih bodovnih sistema u proceni težine bolesti, korelacija ispitivanih parametara u krvi sa APACHE II skorom kod bolesnika sa sepsom može biti od velikog značaja za zaključivanje o njihovoj dijagnostičkoj i prognostičkoj vrednosti [8, 18, 23, 32]. U skladu sa tim, rezultati dobijeni u našoj studiji o značajnoj korelaciji inicijalnih koncentracija laktata, ali i CRP i kreatinina sa vrednostima APACHE II skora kod bolesnika sa sepsom ukazuju na velik značaj njihovog pravovremenog određivanja, ali i praćenja tokom terapije.

Definicija sepse, prema konsenzus kriterijumima, ima za cilj da pokaže kontinuirani odgovor domaćina na infekciju, i ona se uglavnom bazira na kliničkim znacima i opštim laboratorijskim nalazima [1]. Zato je jedan od ciljeva naše studije bio da se ispita koji od laboratorijskih parametara, kao što su

inicijalne koncentracije laktata, CRP i kreatinina, najbolje korelira sa težinom sepse određenom prema ovim kriterijumima. Na osnovu dobijenih rezultata, konstatovali smo da se prosečne vrednosti koncentracije laktata razlikuju u svim grupama bolesnika proporcionalno težini bolesti i da se uporedo sa porastom klinički određene težine sepse registruje znatno povećanje koncentracija laktata. Nasuprot laktatima, inicijalne prosečne koncentracije kreatinina a posebno CRP, koje su bile visoke u svim grupama bolesnika, nisu adekvatno reflektovale težinu bolesti. Prema tome, rezultati dobijeni u našoj studiji ukazuju na to da laktati, u poređenju sa CRP i kreatininom, predstavljaju bolji i dinamički marker za procenu težine sepse određene prema konsenzus kriterijumima i da mogu biti veoma koristan marker za definisanje težih oblika ove bolesti. Međutim, ovakvi rezultati ne umanjuju veliki značaj određivanja CRP kao jednog od najboljih parametara za praćenje odgovora na antibiotsku terapiju kod bolesnika sa sepsom u savremenoj kliničkoj praksi [44–54].

Sledeći cilj naše studije bio je da se uporede prosečne inicijalne koncentracije laktata, CRP i kreatinina u krvi bolesnika sa i bez MODS i bolesnika sa različitim ishodom sepse. Dobijeni rezultati su jasno pokazali da bolesnici sa MODS, u odnosu na bolesnike sa nekomplikovanom sepsom, imaju znatno veće koncentracije laktata i kreatinina, ali ne i CRP, što je u saglasnosti sa rezultatima pojedinih kliničkih studija [33–43, 46, 47, 50]. Ovakvi nalazi pokazuju da je dijagnoza teške sepse i početka organske disfunkcije znatno povezana sa visokim koncentracijama laktata u krvi, dok se na osnovu koncentracija CRP, ali i kreatinina, ne može pouzdano zaključivati o postojanju multiorganske disfunkcije. Poseban značaj dobijenih rezultata u našoj studiji odnosi se na prognostički značaj inicijalnih koncentracija laktata, CRP i kreatinina kada je u pitanju ishod sepse. Oni jasno pokazuju da su koncentracije laktata, u odnosu na koncentracije CRP i kreatinina, bolji prognostički parametar ne samo u pogledu razvoja septičkog šoka i MODS nego i u pogledu ishoda sepse.

Već godinama kliničari prepoznaju da porast koncentracije laktata (hiperlaktatemija) u krvi može biti marker distresa mekih tkiva i da predstavlja značajan problem kod bolesnika sa sepsom, ali uprkos tome, kada je u pitanju interpretacija koncentracija laktata, u ovoj oblasti postoji mnogo nedoumica. Naime, ekstremna hiperlaktatemija u toku vežbanja kod zdravih osoba veoma dobro se podnosi, dok je kod kritično obolelih povezana sa veoma visokim mortalitetom. Zbog toga se pretpostavlja da su povišene koncentracije laktata kod bolesnika sa sepsom značajnije kao marker pre nego kao etiološki faktor bolesti sam za sebe, i ukazuje na neophodnost njihovog rutinskog određivanja u cilju kliničkog determinisanja bolesnika sa sepsom u visokom riziku od smrtnog ishoda [33–35, 53, 54]. Smatra se da visokim vrednostima laktata u krvi može, pored ostalog, doprineti i hemodinamička nestabilnost i disfunkcija vitalnih organa, što je povezano sa klirensom laktata kod bolesnika sa septičkim

šokom i multiorganskom disfunkcijom [34, 55]. Na osnovu ovih podataka, logično je pretpostaviti da su u prognostičkom smislu koncentracije laktata u krvi kod obolelih od sepse najkorisnije kada se determinišu tokom vremena, što su pokazali i rezultati dobijeni u našoj studiji. Naime, do sedmog dana sepse, koncentracije laktata kod bolesnika sa smrtnim ishodom su, u odnosu na preživjele bolesnike, bile statistički visoko značajno veće, i za razliku od preživjelih nisu se smanjivale tokom vremena.

Savremena tumačenja povišene koncentracije laktata kod bolesnika sa teškom sepsom još su uvek nepotpuna. Uobičajeno je da se one razmatraju u kontekstu nedostatka kiseonika u toku hipoperfuzije tkiva, i ovakvo shvatanje je zastupljeno i u samoj definiciji teške sepse prema konsenzus kriterijumima [1]. Međutim, hiperlaktatemija se kod kritično obolelih, osim kao posledica hipoksije/hipoperfuzije tkiva, može razviti i putem više drugih mehanizama [35, 53, 55, 56]. Tako, na primer, pokazano je da endotoksin gram negativnih bakterija može inhibirati piruvat dehidrogenazu, enzim koji je odgovoran za ulazak piruvata u Krebsov ciklus [57]. Prema tome, hiperlaktatemija u toku gram-negativne sepse može nastati kao rezultat povišene koncentracije piruvata, a ne hipoksemije. S druge strane, rezultati studije Gorea i saradnika sugerišu da u teškoj sepsi povećan aerobni metabolizam može biti važniji za nastanak laktatne acidoze u odnosu na druge metaboličke poremećaje i anaerobni metabolizam. Naime, ovi autori su jasno pokazali značaj aerobnog metabolizma kod bolesnika sa sep-

som registrovanjem povišene produkcije glukoze i piruvata i njihove oksidacije. Kada se piruvat dehidrogenaza stimuliše dihloroacetatom, dolazi do dodatnog povećanja potrošnje kiseonika, ali i smanjenja produkcije glukoze i piruvata, što sugeriše da se hiperlaktatemija u sepsi javlja kao konsekvencija povećanog aerobnog pre nego anaerobnog metabolizma [58]. Nalazi dobijeni u pomenutoj studiji u skladu su sa poznatim metaboličkim efektom povećane produkcije laktata na ćelijske bioenergente, pri čemu dolazi do promenjenog citozolskog a povećanog mitohondrijalnog redoks stanja, tako da povišen nikotinamid adenin dinukleotid odnos podržava oksidativnu fosforilaciju kao dominantni izvor produkcije adenozin trifosfata [59].

### Zaključak

Rezultati naše studije su pokazali da inicijalne koncentracije laktata kod bolesnika sa sepsom, u odnosu na C-reaktivni protein i kreatinin, predstavljaju bolji marker za diferencijaciju sepse u podgrupe određene prema konsenzus kriterijumima, kao i za diferencijaciju bolesnika sa i bez MODS i preživjelih od bolesnika sa smrtnim ishodom. Odlična korelacija inicijalnih koncentracija laktata sa APACHE II skorom dodatno sugeriše da one mogu biti važan laboratorijski parametar za procenu težine sepse, ali i dobar prognostički marker ishoda sepse. Međutim, nivoi laktata ne bi smeli biti apsolutni kriterijum za definitivnu odluku o težini sepse i njenom ishodu.

### Literatura

1. Chung-Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
2. Darville T, Giroir B, Jacobs R. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Immunology and potential immunotherapy. *Infection* 1993;21(5):279-90.
3. Mayor S. The impact of sepsis. 30<sup>th</sup> international symposium of the society of critical care medicine. *Adv Sepsis* 2001;1(2):79.
4. Stojanović P, Kocić B, Randelović G, Ćirić V. Koagulaza negativne stafilokoke izolovane iz hemokultura – uzročnici ili kontaminanti? *Med Pregl* 2008;61(5-6):263-9.
5. Mikić D, Bojić I, Rajić-Dimitrijević R, Trnjak Z, Đokić M, Begović V i sar. Značaj određivanja pojedinih kliničko-laboratorijskih parametara u proceni težine i ishoda sepse. *Vojnosanit Pregl* 1999;56(6):607-17.
6. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115(6):457-69.
7. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eu J Clin Invest* 1991;21:559-73.
8. Fridman WH, Tartour E. Cytokines and cell regulation. *Mol Aspects Med* 1997;18:1-90.
9. Mikić D. Povezanost koncentracija faktora nekroze tumora alfa i interleukina 8 u krvi sa težinom i ishodom sepse. magistarski rad, Beograd: Vojnomedicinska akademija, 2000.
10. Vincent JL. Search for effective immunomodulatory strategies against sepsis. *Lancet* 1998;351:922-3.
11. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340(3):207-14.
12. Dowton SB, Coten HR. Acute phase reactants in inflammation and infection. *Semin Hematol* 1988;25(2):84-90.
13. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998;351:1501-5.
14. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE et al. Septic shock in humans: advances in understanding of pathogenesis, Cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113(3):227-42.
15. Beutler B, Cerami A. The endogenous mediator of endotoxic shock. *Clin Res* 1987;35:2-196.
16. Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, Gimbrere JSF. Multiple - organ failure. *Arch Surg* 1985;120:1109-15.
17. Pjević M. Prevencija sindroma multiple organske disfunkcije. *Med Pregl* 2001;54(3-4):146-53.
18. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37(5):1670-7.
19. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Clin* 2009;25(4):769-79.
20. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103(2):565-75.

21. Damas P, Canivet JL, De Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997;25(3):405-12.
22. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991;324:429-36.
23. Fisher CJ, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;271:1836-43.
24. Cohen J, Carlet J; INTERSEPT: an international, multicenter placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human necrosis factor- $\alpha$  in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1996;24(9):1431-40.
25. Clark AM, Plank DL, Connolly AB, Streat JS, Hill AA, Gupta R, et al. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$  on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis- A randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998;26(10):1650-9.
26. Wong DT, Crofts SL, Gomez M, McGuire PG, Byrick RJ. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23(7):1177-83.
27. Beck DH, Taylor BL, Millar B, Smith GB. Prediction of outcome from intensive care: a prospective cohort study comparing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III prognostic systems in a United Kingdom intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25(1):9-15.
28. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter MP et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-800.
29. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostics markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
30. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Hofig J, Schuttler J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different APACHE II and SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care Med* 1999;27(3):45-55.
31. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1814-8.
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
33. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:17-25.
34. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF  $\alpha$  and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:404-8.
35. Gutierrez G, Wult ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 1996;22:6-16.
36. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):234-42.
37. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver-Elst K, Decocchez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30:757-62.
38. von-Lilienfeld Toa M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(7):539-44.
39. Sauer M, Tiede K, Fuchs D, Gruhn B, Berger D, Zintl F. Procalcitonin, C-reactive protein, and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(12):1137-42.
40. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtischer A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(6):1737-41.
41. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
42. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81-4.
43. Bryant NH, Rivers EP, Bernhard PK, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(8):1637-42.
44. Janković B, Veljković D, Pašić S, Rakonjac Z, Jevtić D, Martić J. C-reaktivni protein i citokini u dijagnostici neonatalne sepsa. *Med Pregl* 2006;59(11-12):545-549.
45. McGrath E, Memon S, Anderson P. C-reactive protein-marker of inflammation or future therapeutic target? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:232.
46. Donaldson GC. C-reactive protein: does it predict mortality? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:209-10.
47. Kocabaş E, Sarıkçıoğlu A, Aksaraylı N, Seydaoğlu G, Seyhun Yalçın. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007;49:7-20.
48. Hanon FX, Monet DL, Sorensen TL, Molbak K, Pedersen G, Schonheyder H. Survival of patients with bacteraemia in relation of initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34:520-8.
49. Vučeljić M, Šurbatović M, Vujanić S. S-105 $\beta$  protein in patients with severe sepsis. *Jugosl Med Biochem* 2009;28:46-9.
50. Ryan CA, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009;32(1):35-9.
51. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiropoulos J, Richterl K, von Baum H et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008;31:349-55.
52. Brunkhorstl FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forcyk ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:93-100.

53. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25:804-12.

54. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992;20:126-36.

55. Kellum JA. Lactate and pH: Our continued search for markers of tissue distress. *Crit Care Med* 1998;26:1783-4.

56. Fink MP. Does tissue acidosis in sepsis indicate hypoperfusion? *Intensive Care Med* 1996;22:1144-6.

57. Kilpatrick-Smith L, Dean L, Erecinska M. Cellular effects of endotoxin in vitro. II. reversibility of endotoxic damage. *Care Shock* 1983;11:101-11.

58. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97-102.

59. Connett RJ, Honing CR, Gyeski TEJ. Defining hypoxia: a systems view of  $Vo_2$ , glycolysis, energetics, and intracellular  $PO_2$ . *J Appl Physiol* 1990;68:833-42.

### Summary

#### Introduction

Since the outcome in septic patients can significantly be improved if the appropriate therapy is introduced timely early, the early diagnosis of sepsis and its complications is essential.

The aim of this study was to compare mean values of the initial blood concentrations of lactate, C-reactive protein and creatinine and the severity of illness and the outcome of sepsis.

#### Materials and methods

A total of 30 septic patients were included in the study. The diagnosis of sepsis and its complications was made according to consensus criteria. The severity of illness was scored by an Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation septic score. The patients were subdivided into different groups, those with sepsis, severe sepsis or septic shock, those with or without multiple organ dysfunction syndrome, and survivors and non-survivors.

#### Results

The differences in mean values of lactate levels among all studied groups were significantly high, whereas the level of C-reactive

protein were significantly higher only in the non-survivors compared to the survivors ( $p < 0.05$ ). The concentrations of creatinine were significantly higher in the patients with septic shock compared to the patients with sepsis, and in the patients with multiple organ dysfunction syndrome and the non-survivors compared to the corresponding groups ( $p < 0.05$ ). The septic score clearly discriminated patients with different severity of sepsis, development of multiple organ dysfunction syndrome and survival and positively correlated with the concentrations of lactate, C-reactive protein and creatinine (the best correlation ranks were with lactate levels,  $p < 0.001$ ).

#### Discussion and conclusion

Our results suggest that lactate level is a better parameter of illness severity and outcome of sepsis than levels of C-reactive protein and creatinine. When compared to the above parameters, the septic score determined on the day of admission to hospital is a much better criterion to classify patients into groups with different severity of sepsis, with and without multiple organ dysfunction syndrome and into survivors and non-survivors.

**Key words:** Lactic Acid; C-Reactive Protein; Creatinine; Sepsis; Diagnosis; Shock, Septic; APACHE

Rad je primljen 24. I 2008.

Prihvaćen za štampu 18. III 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:267-273.