

# Nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva

---

Ilić, Damjan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:045396>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Damjan Ilić**

**Nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Damjan Ilić**

# **Nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za onkološku kirurgiju, Klinike za kirurgiju, KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Gorana Augustina, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

## **Popis i objašnjenje kratica**

BHSA	beta hemolitički streptokok grupe A
BHSB	beta hemolitički streptokok grupe B
CRP	C-reaktivni protein
CT	kompjutorizirana tomografija
FGSI	Fournier Gangrene Severity Index
Hb	hemoglobin
HBOT	Hyperbaric Oxygen Therapy (hiperbarična terapija kisikom)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IL 6	interleukin 6
LRINEC	Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis
NSTI	Necrotizing Soft-Tissue Infections (nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva)
MR	magnetska rezonanca
MRSA	meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
TNF alfa	Tumor Necrosis Factor alfa
UZV	ultrazvuk
VAC	Vacuum Assisted Closure (vakuum-asistirano zatvaranje rane)

# Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Incidencija.....	2
3. Mortalitet.....	3
4. Faktori rizika .....	6
5. Etiologija i patofiziologija.....	7
6. Klasifikacija .....	8
6.1. Tip I.....	8
6.2. Tip II .....	9
6.3. Tip III .....	10
7. Klinička prezentacija .....	11
8. Laboratorijski nalazi i sustavi vrednovanja.....	12
9. Radiološke metode .....	13
10. Kirurška eksploracija.....	14
11. Terapija.....	14
11.1. Antibiotička terapija.....	15
11.2. Kirurški debridman .....	16
12. Pomoćna terapija.....	17
12.1. Hiperbarična terapija kisikom .....	17
12.2. Intravenska imunoglobulinska terapija .....	18
13. Zahvale.....	19
14. Literatura.....	20
15. Životopis .....	27

## Sažetak

Damjan Ilić

### **Nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva**

Nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva (NSTI) su rijetka i smrtonosna infektivna stanja koja zahvaćaju potkožno tkivo i fasciju, s ili bez involviranja mišića. To je kirurška dijagnoza koja predstavlja širok spektar bolesti u kojoj teška bakterijska infekcija uzrokuje duboku nekrozu mekih tkiva. Obuhvaća sljedeće kliničke entitete: nekrotizirajući fasciitis, Fournierovu gangrenu, Ludwigovu anginu, klostridijsku mionekrozu (plinska gangrena), nekrotizirajući celulitis (klostridijski i neklostridijski), progresivnu bakterijsku sinergističku gangrenu (Meleneyeva sinergistička gangrena), nekrotizirajući miozitis, te piomiozitis. U konačnici, sve se to smatra nekrotizirajućim infekcijama mekih tkiva nastalih bakterijskim prodorom kože, koje dovode do smrti tkiva. Mogu se pojaviti nakon velikih traumatičnih ozljeda, kao i nakon manjih defekata kože ili sluznice, infekcije varičelom, nepenetrirajućih ozljeda mekih tkiva ili rutinskih opstetričkih i ginekoloških postupaka, kao i kod nedavno operiranih i imunokompromitiranih pacijenta. Rana dijagnoza često je izazov zbog inkonzistentnih nalaza pri inicijalnoj prezentaciji, iako se karakteristike nekroze mogu razviti i za nekoliko sati. Postoje jasni čimbenici rizika i karakteristični bakteriološki nalazi, od kojih neki utječu na prognozu. U ovom preglednom radu se analizira incidencija, mortalitet, rizični čimbenici, klasifikacija, klinička slika, te terapija NSTI-a

#### **Ključne riječi:**

**NSTI, nekrotizirajući fasciitis, Fournierova gangrena, miozitis, sindrom toksičnog šoka**

## Summary

Damjan Ilić

### **Necrotizing soft-tissue infections**

Necrotizing soft-tissue infections (NSTIs) are a rare and deadly infective condition affecting the subcutaneous tissue and fascia, with or without involvement of the muscle. It is a surgical diagnosis which represents a wide spectrum of diseases where a severe bacterial infection causes deep soft tissue necrosis. It encompasses clinical entities such as: necrotizing fasciitis, Fournier's gangrene, Ludwig's angina, clostridial myonecrosis, (gas gangrene), necrotizing cellulitis (clostridial and non-clostridial), progressive bacterial synergistic gangrene (Meleney's synergistic gangrene), necrotizing myozitis and pyomyositis. Ultimately, all of these are considered necrotizing soft-tissue infections caused by bacterial penetration of the skin defenses and leading to tissue death. They can occur after major traumatic injuries, as well as after minor breaches of the skin or mucosa, varicella infection, nonpenetrating soft-tissue injuries, or routine obstetrical and gynecologic procedures and also in postsurgical and immunocompromised patients. Early diagnosis of NSTI is often a challenge due to the inconsistent features of necrosis at presentation, even though features of necrosis can also develop within hours. Clear risk factors and patterns of bacteriology exist, some of which define prognosis. This paper is focused on incidence, mortality, risk factors, classification, clinical presentation and therapy of NSTIs.

#### **Key words:**

**NSTI, necrotizing fasciitis, Fournier's gangrene, myositis, toxic shock syndrome**



# 1. Uvod

Nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva (NSTI) poznate su još iz Grčke antike, gdje je Hipokrat 5 stoljeća pr. Kr. opisao gangrenu kao komplikaciju erizipela [1]. U novije vrijeme američki ratni kirurg Joseph Jones 1871. tijekom građanskog rata objavljuje izvješće u kojem opisuje 2642 slučaja hospitalne gangrene s mortalitetom od 46% [2]. Nadalje, 1883. se opisuje nekrotizirajući fasciitis perineuma, poznatiji kao Fournierova gangrena, od strane francuskog liječnika Jean Alfred Fourniera [3]. Meneley 1924. u Kini izvješćuje 20 slučajeva i ustanovljuje da je streptokok glavni etiološki uzročnik [4]. Pojam nekrotizirajućeg fasciitisa po prvi put 1952. koristi Wilson, koji opisuje najkonzistentnije značajke infekcije [5]. Od onda je razvijeno nekoliko klasifikacijskih sustava temeljenih na anatomske lokalizaciji i mikrobiološkim nalazima. NSTI su teške infekcije potkožja s rapidnom destrukcijom tkiva, sistemom toksičnošću, te visokim mortalitetom. Mogu se javiti u bilo kojoj anatomske regiji s različitom dubinom zahvaćenosti [6]. Velik broj kliničkih entiteta se svrstava u ovu skupinu bolesti. U literaturi se opisuju: nekrotizirajući fasciitis, Fournierova gangrena, Ludwigova angina, klostridijska mionekroza (plinska gangrena), nekrotizirajući celulitis (klostridijski i neklostridijski), progresivna bakterijska sinergistička gangrena (Meleneyeva sinergistička gangrena), nekrotizirajući miozitis, te piomiozitis [7][8]. Ovako velik broj kliničkih entiteta kao i brojni eponimi spominjani u literaturi u svrhu opisivanja ove skupine bolesti često dovode do zbunjenosti, što može dovesti do loše dijagnoze, zakašnjelog započinjanja liječenja, te u konačnici nepovoljnog ishoda bolesti, tj. smrti [9]. Kod svih se kliničkih entiteta unutar ove skupine bolesti javlja nekroza i devitalizacija tkiva, što potiče ubrzano razmnožavanje bakterija, te značajno smanjuje dostupnost administriranog antibiotika zahvaćenoj anatomske regiji. Pošto

je terapija ista neovisno o lokalizaciji ili dubini, preferira se korištenje sveobuhvatnog pojma - nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva.

## 2. Incidencija

NSTI izuzetno su rijetke s incidencijom od 0.024 do 0.045 na 1000 osoba godišnje u razdoblju od 1999. do 2007. u jednom istraživanju [10] i s 3800-5800 novih slučajeva godišnje u razdoblju od 1998. do 2010. u drugom istraživanju [11] na području SAD-a. Iako je riječ o rijetkim bolestima doima se da incidencija raste. Prema prvom se istraživanju u danom razdoblju incidencija čak udvostručila [10]. Razlog za taj porast je nejasan, međutim moguće objašnjenje bi moglo ležati u povećanoj svijesti o NSTI, što bi pak dovelo do povećanog prijavljivanja tih bolesti. Drugo objašnjenje bi mogla biti povećana virulencija bakterija ili pak porast antimikrobne rezistencije. Treće objašnjenje bi mogla biti starija životna dob populacije isto kao i sve veći broj komorbiditeta, a poznato je da NSTI najviše zahvaćaju stariju populaciju. Dapače kombinacija svih 3 navedenih objašnjenja je također moguća. Unatoč izrazito niskoj incidenciji kirurzi, obiteljski liječnici, internisti, infektolozi i liječnici drugih specijalizacija sretnu se barem jednom s tom skupinom bolesti u svojoj kliničkoj praksi [12]. To međutim nije dovoljno za većinu kliničara da pravovremeno postave kliničku sumnju nužnu za dijagnosticiranje bolesti i započinjanje terapije. NSTI se češće javljaju u muškarca s omjerom od 1.3:1, te s medijanom obolijevanja u 6. desetljeću života [13][14]. Dojenčad i djeca su rijetko zahvaćeni ovom skupinom bolesti. Incidencija se povećava s dobi i tri puta je veća u osoba starijih od 65 godina u odnosu na osobe mlađe od 45 godina [15]. To je vjerojatno posljedica veće prevalencije rizičnih faktora za NSTI u starijoj populaciji. Prosječno trajanje hospitalizacije u skupini preživjelih je u rasponu od 13 do 40 dana po većini istraživanja. Samo se polovica preživjelih otpušta

kući, ostatak se otpušta u rehabilitacijske ustanove i domove za njegu. U usporedbi s općom populacijom dugoročno preživljenje oboljelih od nekrotizirajućih infekcija ja znatno smanjeno. Godišnja smrtnost zbog infektivnih uzroka znatno je veća nego u općoj populaciji (14% naprema 2.9%) [16].

### **3. Mortalitet**

Unatoč poboljšanjima u dijagnostičkim modalitetima i napretku u medicinskoj skrbi, smrtnost se tijekom proteklih 20 godina nije znatno smanjila. Prosječni mortalitet u 43 istraživanja koja su uključivala 2742 bolesnika u razdoblju od 1995. do 2008. (Tablica 1) godine iznosi 24,5%, bez značajnog trenda smanjenja [9]. Poput drugih infektivnih procesa, rane smrti su posljedica septičkog šoka, dok su kasne smrti obično posljedica progresivnog multiorganskog zatajenja [17]. Poboljšanja u ishodu i dalje zahtijevaju ranu dijagnozu, rani i agresivni kirurški debridman, administraciju odgovarajućih antibiotika, adekvatnu suportivnu terapiju i optimizaciju liječenja komorbiditeta [18]. U literaturi je mnogo pisano o faktorima koji povećavaju mortalitet, s time da je odgođena kirurška intervencija navedena kao najsnažniji negativni prognostički čimbenik [19]. Kašnjenje kirurškog liječenja veće od 12 sati povezano je s povećanim brojem kirurških debridmana, većom incidencijom septičkog šoka, akutnim zatajenjem bubrega, te posljedično većim mortalitetom [20]. Starija životna dob je još jedan snažan negativan prediktivni čimbenik [21]. Jedno istraživanje navodi pet puta veći mortalitet osoba starijih od 60 godina u usporedbi s mlađom populacijom [22]. Ostali faktori koji imaju negativan učinak na mortalitet uključuju prisutnost hipotenzije [19], tahikardije, hipotermije [23], trombocitopenije [24], bakterijemije [21], acidoze, leukocitoze [23], povišenog hematokrita [25], bandemije [19], koagulopatije [21], APACHE II > 20 [26], SOFA score > 8 [27], LRINEC score  $\geq$  6 [28], bolesti srca, zatajenje bubrega (akutno i

kronično) [23], ciroza [29], dijabetes melitus, periferna vaskularna bolest, imunosupresija [30], veći broj komorbiditeta, malnutricija, rak, postotak zahvaćene površine tijela [31] i pretilost [21][32]. Pokazalo se da etnička pripadnost nije povezana s mortalitetom. Zanimljivo je da je ženski spol prijavljen kao faktor rizika smrtnosti, iako mehanizam nije jasan [22].

Tablica 1. Mortalitet NSTI-a u 43 istraživanja. Preuzeto od: May [9]

Literatura	Godina	Broj slučajeva	Mortalitet
McHenry et al. [17]	1995	65	29%
Bosshardt et al. [31]	1996	45	27%
Elliot et al. [22]	1996	198	25%
Bilton et al. [33]	1998	68	21%
Adant et al. [34]	1998	7	14%
Hsiao et al. [35]	1998	34	27%
Haywood et al. [36]	1999	20	20%
Brandt et al. [30]	2000	37	24%
Wall et al. [37]	2000	21	29%
Theis et al. [38]	2002	13	31%
Singh et al. [39]	2002	75	27%
Gallup et al. [40]	2002	23	13%
Fustes-Morales et al. [41]	2002	39	18%
Childers et al. [42]	2002	163	28%
Wong et al. [43]	2003	89	21%
Tilou et al. [44]	2004	46	17%
Qazi et al. [45]	2004	25	24%
Catena et al. [46]	2004	11	64%
Wilkinson et al. [47]	2004	44	14%
Escobar et al. [48]	2005	42	12%
Kao et al. [49]	2005	59	12%
Legbo et al. [50]	2005	24	17%
Cheng et al. [51]	2005	17	65%
Taviloglu et al. [52]	2005	98	35%
Endorf et al. [53]	2005	65	17%
Tiu et al. [54]	2005	48	29%
Anaya et al. [25]	2005	166	17%
Bakleh et al. [55]	2005	81	20%
Liu et al. [24]	2005	87	33%
Kwan et al. [56]	2006	36	36%
Ozalay et al. [57]	2006	22	14%
Ogilvie et al. [58]	2006	150	9%
Yilmaziar et al. [26]	2007	67	49%
Lee et al. [59]	2007	74	15%
Yaghoubian et al. [60]	2007	124	17%
Peer et al. [61]	2007	38	21%
Golger et al. [62]	2007	99	20%
Tsai et al. [63]	2007	32	31%
Hefny et al. [64]	2007	11	18%
Miller et al. [65]	2008	11	36%
Liu et al. [66]	2008	118	22%
Fraze et al. [67]	2008	122	16%
Hsiao et al. [19]	2008	128	19%
<b>Ukupno (N=43)</b>		<b>2742</b>	<b>24,5%</b>

## 4. Faktori rizika

Predisponirajući čimbenici koji povećavaju vjerojatnost nastanka NSTI variraju u istraživanjima, te ovise o geografskoj lokaciji i populacijskim karakteristikama pacijenta. Velik je broj rizičnih čimbenika povezan s razvojem NSTI (Tablica 2). Najvažniji rizični čimbenici su: dob > 60 godina, intravenska uporaba droga, dijabetes melitus, pretilost, pothranjenost, kongestivno zatajenje srca, kronična plućna bolest, periferne vaskularne bolesti, kronični alkoholizam, te imunokompromitirana stanja poput karcinoma, uporabe kortikosteroida, transplantiranih stanja i sindrom stečene imunodeficijencije [22][18]. Mnoga istraživanja navode intravensku uporabu droga kao izrazito važan faktor rizika, pogotovo u pacijentima mlađe dobi iz urbanih sredina. Anatomska lokalizacija infekcija kod tih bolesnika obično je ograničena na ekstremitete, sukladno s mjestom intravenske primjene supstanci [68]. Od svih komorbidnih stanja dijabetes melitus je najsnažnije povezan s razvojem NSTI, a prema nekim istraživanjima je prisutan u čak 50% slučajeva [49]. Važno je napomenuti da u visokom postotku bolesnika nije prisutan predisponirajući čimbenik i to u rasponu od 15 do 40%, sa prosjekom od 20% [69]. U tim slučajevima etiologija bolesti je najčešće idiopatska, a uzročnik je obično beta hemolitički streptokok grupe A [70].

*Tablica 2. Faktori rizika za obolijevanje od nekrotizirajućih infekcija mekih tkiva.*

*Preuzeto od: Elliot i sur. [22]*

<b>Faktori rizika</b>	
Dob > 60 godina	Kronična opstruktivna plućna bolest
Intravenska uporaba droga	Periferna vaskularna bolest
Dijabetes melitus	Kronični alkoholizam
Pretilost	Karcinomi
Malnutricija	Korištenje kortikosteroida
Kongestivno zatajenje srca	AIDS
Imunokompromitirana stanja	Transplantirano stanje

## 5. Etiologija i patofiziologija

Za razvoj infekcije nužna je inokulacija patogena u potkožno tkivo. Do toga može doći preko bilo kojeg prekida kontinuiteta kože ili sluznice. Zabilježene etiologije su trauma, intravenska uporaba droga, injekcije lijeka i inzulina, infekcije kože i čirevi, ubodi životinja i insekata, visceralno-kožne fistule, kirurške komplikacije, postavljanje perkutanih katetera i apscesi [12]. Do inokulacije također može doći hematogenim putem iz udaljenih mjesta, što je predloženo kao etiologija kod bolesnika sa streptokokom uzrokovanim NSTI koji u povijesti bolesti imaju nedavno preboljelu streptokoknu anginu [71]. Nekrotizirajuća infekcija perineuma, poznata kao Fournierova gangrena, može se javiti kao posljedica traume, infekcija mokraćnog trakta ili kamena, apscesa Bartolinijevih žlijezda, te kirurških zahvata i karcinoma te anatomske regije [72]. Patogeneza NSTI uključuje nekoliko stadija. Nakon inokulacije bakterija u potkožnom tkivu dolazi do lučenja lokalnih citokina, što dovodi do aktivacije trombocita. Zajedno s aktiviranim bijelim krvnim stanicama, trombociti dovode do mikrovaskularne okluzije. Dolazi do tromboze žilja koje opskrbljuje kožu, te lokalnog limfnog sustava. Posljedično dolazi do otpuštanja markera lokalne upale i hipoksije, uključujući TNF alfa i IL-6, što dovodi do stanične disfunkcije i smrti. Ta lokalna ishemija ujedno sprječava dostupnost administriranih antibiotika zahvaćenom mjestu. Ona ujedno dovodi do progresivnog oštećenja kutanih živaca, što dovodi do jake boli, a kasnije i anestezije. Brza tromboza lokalne vaskulature objašnjava manjak limfatičnog širenja ovih stanja, te ujedno može objasniti nizak broj NSTI-a koje se preko fascije šire u dublje mišićne slojeve [70]. Širenje infekcije stoga je velikim dijelom horizontalno. Egzotoksini koje luče bakterije zaslužni su za rane sistemske znakove bolesti, a bakterijski enzimi, kao što je hijaluronidaza potpomažu horizontalno širenje i destrukciju fascije [73]. Beta hemolitički streptokok skupine A posjeduje površinske M1

i M3 antigene. Prisutnost tih superantigena dovodi do pretjerane aktivacije T-limfocita, što dovodi to pretjeranog imunološkog odgovora, te do sindroma toksičnog šoka koji za sobom nosi mortalitet od 40% [74].

## 6. Klasifikacija

NSTI su opisivane prema njihovoj anatomskoj lokaciji (Fournierova gangrena), dubini infekcije (celulitis, adipozitis, fasciitis i miozitis), te mikrobiološkim uzročnicima (Tablica 3). Mnoge metode klasifikacije nisu klinički korisne pošto su dijagnostički postupci i modaliteti liječenja jednaki. Bakterijska etiologija je klinički važna, jer mijenja kliničku prezentaciju, a neki dodatni terapijski modaliteti koji se kasnije raspravljaju mogu biti više ili manje učinkoviti u podskupovima pacijenata ovisno o uzročniku. Nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva se stoga klasificiraju u 3 bakteriološka tipa. Ovaj sustav prvi je upotrijebio Giuliano [75].

### 6.1. Tip I

Tip I infekcije su najčešći tip i odgovorne su za oko 80% NSTI-a [76]. Tipično se radi o polimikrobnim miješanim aerobnim i anaerobnim infekcijama, a prosječno se izolira 4 ili više vrsta bakterija, najčešće različite vrste gram-pozitivnih koka (streptokoki, stafilokoki) i gram-negativnih štapića (enterobakterije), te anaeroba, od kojih su najčešće prisutni *Bacteroides* sp. (50%) i *Peptostreptococcus* sp. (30%) [77]. Anatomski su obično zahvaćeni trup i perineum. Pacijenti koji oboljevaju od tip I infekcija su obično stariji, s brojnim komorbiditetima, od kojih je najčešći dijabetes, te prethodno nisu doživjeli traumu. Iako je trauma često odsutna, vjeruje se da infekciji prethodi neki lom integriteta tkiva. Predisponirajući čimbenici uključuju dekubitus, hemoroide, rektalne fisure, epiziotomije, urološke kirurške zahvate, zahvate na



debelom crijevu, te ginekološke zahvate [78]. Klostridijske infekcije, tradicionalno poznate kao plinske gangrene, predstavljaju podtip NSTI-a, te su povijesno gledano snažno asocirane s tim infekcijama i kao takve zaslužuju posebnu pažnju unutar tipa I infekcija. Klostridijske infekcije su relativno rijetke, što se smatra posljedicom poboljšanja kvalitete sanitacije i higijene. Međutim neka istraživanja navode učestalost klostridijskih infekcija od čak 10% unutar te skupine bolesti [79]. U literaturi se kao najčešći uzročnici plinskih gangrena navode *C. perfringens*, *C. septicum* i *C. sordellii*. S time da se *C. perfringens* navodi kao najčešći uzročnik traumatske plinske gangrene, a *C. septicum* kao uzročnik spontane, netraumatske plinske gangrene. *C. sordellii* je povezan s ginekološkim infekcijama kao posljedica poroda, induciranog i spontanog pobačaja [80].

## 6.2. Tip II

Infekcije tipa II su monomikrobne i uključuju beta hemolitički streptokok grupe A (BHSA), a rjeđe u kombinaciji s meticilin-rezistentnim zlatnim stafilokokom (MRSA). Tip II infekcije mekog tkiva imaju značajan potencijal za agresivno lokalno širenje, kao i sistemsku toksičnost, te nastanak sindroma toksičnog šoka, koji sa sobom vuče velik mortalitet. U usporedbi s tipom I, bolesnici s infekcijom tipa II obično su mlađi, zdravi, a češće imaju nedavnu traumu, operacijski zahvat ili povijest intravenske uporabe droga [12]. Nekoliko mikrobioloških mehanizama potencira toksičnost tip II infekcija. Streptokoki sadrže M protein koji ima aktivnost superantigena. M proteini omogućuju bakterijama da adheriraju na tkiva i izbjegnu fagocitozu, ali još važnije dopuštaju streptokokima da zaobiđu tipični put prezentiranja antigena. Obično, bakterijske antigene predstavljaju stanice koje prezentiraju antigen putem glavne molekule kompleksa histokompatibilnosti II i aktiviraju samo vrlo mali postotak T stanica, otprilike

0,1%. M proteini se mogu vezati izravno i aktivirati zajednički dio T-staničnih receptora, prisutnog na do 20% T stanica. To dovodi do snažnog upalnog odgovora koji je posljedica masovnog oslobađanja citokina, uključujući IL-1, IL-6 i TNF alfa [81]. Aktivacija ove upalne kaskade dovodi do toksičnog šoka koji se često vidi kod infekcija tipa II, te sa sobom nosi visoke stope mortaliteta.

### **6.3. Tip III**

Tip III infekcije uzrokuju gram-negativne morske bakterije, najčešće *Vibrio vulnificus*. Iako nisu široko prihvaćene kao klasa nekrotizirajućih infekcija mekih tkiva u usporedbi s tipovima I i II, infekcije tipa III zabilježene su uz obalna područja toplih voda u jugoistočnoj Sjedinjenim Američkim Državama, Srednjoj i Južnoj Americi i Aziji. Infekcija se može javiti putem ekspozicije otvorene rane, međutim infekcija je također prijavljena kao posljedica ingestije koloniziranih kamenica kod bolesnika s cirozom. Infekcije tipa III i očituju se napredovanjem bolesti sličnom infekcijama tipa II, pošto vrlo rano dolazi do sistemske toksičnosti [82][83].

Tablica 3. Uzročnici nekrotizirajućih infekcija mekih tkiva. Preuzeto od: Paramythiotis i sur. [6]

<b>Gram-pozitivne aerobne bakterije</b>	<b>Gram-negativne aerobne bakterije</b>
Beta hemolitički streptokok grupe A	<i>Escherichia coli</i>
Beta hemolitički streptokok grupe B	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sp.
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
Koagulaza-negativni stafilokoki	<i>Klebsiella</i> sp.
Enterokoki	<i>Proteus</i> sp.
Bacili	<i>Serratia</i> sp.
	<i>Acinetobacter</i> sp.
	<i>Citrobacter freundii</i>
	<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobne bakterije</b>	<b>Vibrio sp.</b>
<i>Bacteroides</i> sp.	<i>Vibrio vulnificus</i>
<i>Clostridium</i> sp.	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	<i>Vibrio damsela</i>
<i>Peptococcus</i> sp.	<i>Vibrio alginolyticus</i>

## 7. Klinička prezentacija

Prosječno vrijeme od početka simptoma do hospitalizacije je 4 dana [22]. Rani znakovi i simptomi NSTI-a identični su onima koji su vidljivi kod celulitisa i apscesa, što potencijalno otežava ispravnu dijagnozu. Klinička prezentacija će varirati ovisno o odgovornom mikrobiološkom patogenu, kao i o anatomskej regiji, te dubini infekcije. Obično su nespecifični znakovi kao eritem, bol koja nadilazi granice infekcije, oteklina i vrućica najčešći nalazi fizikalnog pregleda. Bol koja je nerazmjerna nalazu fizikalnog pregleda treba upozoriti kliničara na mogućnost NSTI-a, a posljedica je subkutane neuralne hipoksije [70]. Specifični znakovi se javljaju kasnije u tijeku bolesti, a uključuju: prisutnost bula, ekhimoza koje prethode nekrozi kože, prisutnost plina u tkivima, što se očitava krepitacijama, te kožna anestezija. Ti su znakovi prisutni u 40%

slučajeva [12]. Dakle 60% bolesnika s takvim infekcijama ne posjeduje ove specifične znakove, što značajno može otežati dijagnozu infekcije, a time i odgoditi hitnu kiruršku intervenciju. Možda je jedan od najvažnijih dokaza koji podupire dijagnozu nekrotizirajućih infekcija kronologija bolesti. Naime, za razliku od bolesnika s celulitisom ili apscesom, simptomi i znakovi nekrotizirajućih infekcija obično napreduju vrlo brzo. To ranu dijagnozu kritičnom čini je ključnom za kliničare koji donose odluke o liječenju. Pacijenti koji imaju znakove i simptome sistemske toksičnosti ili šoka imaju uznapredovalu bolest, a odgovarajuća kirurška intervencija mora hitno uslijediti.

## **8. Laboratorijski nalazi i sustavi vrednovanja**

Razvijeno je više sustava bodovanja koji olakšavaju dijagnozu nekrotizirajućih infekcija mekih tkiva. Wall i suradnici napravili su model po kojem broj bijelih krvnih stanica veći od 15000 stanica/mm<sup>3</sup> i koncentracija natrija u serumu manja od 135 mmol/L ima negativnu prediktivnu vrijednost od 99%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 26%, osjetljivost od 90% i specifičnost od 76% za otkrivanje nekrotizirajućih infekcija mekih tkiva [84]. Najzastupljeniji sustav bodovanja je pokazatelj laboratorijskog rizika za nekrotizirajući fasciitis (LRINEC) kojeg su razvili Wong i suradnici [28]. LRINEC sustav boduje pacijente na temelju broja bijelih krvnih stanica, koncentracije hemoglobina, C-reaktivnog proteina, serumskog natrija, kreatinina i glukoze u serumu pri prijemu (Tablica 4). Utvrđeno je da zbroj bodova  $\geq 6$  ima 92% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 96% negativnu prediktivnu vrijednost. Iako je ovaj sustav bodovanja široko korišten, nikada nije potvrđen i sami autori napominju da mnogi drugi uvjeti mogu uzrokovati slične laboratorijske promjene. Nadalje, njegova upotreba je ograničena kada su prisutna kompetitivna upalna stanja. Prema tome, treba ga koristiti i tumačiti s

oprezom. Odluke o liječenju ne bi se trebale temeljiti isključivo na rezultatu LRINEC-a [28].

Tablica 4. LRINEC sustav bodovanja. Preuzeto od: Hakkarainen i sur. [12]

Laboratorijski marker	Vrednovanje
C-reaktivni protein (mg/dL)	<150 = 0 bodova >150 = 4 bodova
Broj bijelih krvnih stanica (/mm <sup>3</sup> )	<15 = 0 bodova 15-25 = 1 bod >25 = 2 bodova
Hemoglobin (g/dL)	>13.5 = 0 bodova 11.6-13.5 = 1 bod <11.5 = 2 bodova
Natrij (mmol/L)	>135 = 0 bodova <135 = 2 bodova
Kreatinin (mmol/L)	<160 = 0 bodova >160 = 2 bodova
Glukoza (mmol/L)	<180 = 0 bodova >180 = 1 bod

Od sustava bodovanja još se u literaturi navodi indeks ozbiljnosti Fournierove gangrene (FGSI), koji se koristi za prognozu ishoda Fournierove gangrene, a pokazao se kao izvrstan sustav bodovanja [85].

## 9. Radiološke metode

Postoji ograničena uloga za radiološke metode u postavljanju sumnje i dijagnosticiranju NSTI-a. Mišljenje je većine autora da kašnjenje uzrokovano snimanjem nadilazi potencijalnu korist u pomaganju dijagnosticiranja infekcija [12]. Za sad nema dobro osmišljenih istraživanja za usporedbu različitih modaliteta snimanja. Obična rendgenska snimka može pokazati potkožni emfizem, koji se smatra specifičnim, ali neosjetljivim nalazom za klostridijalne infekcije. Uz to neklostridijske nekrotizirajuće infekcije samo vrlo rijetko imaju ovaj nalaz. Kompjutorizirana

tomografija osjetljivija je od obične rendgenske snimke, ali nedovoljno specifična [86]. Iako je najbolja od slikovnih metoda njena glavna vrijednost leži u isključivanju nekrotizirajućih infekcija, čime sprječava potencijalno nepotrebnu kiruršku intervenciju [87]. Slike dobivene CT-om mogu pokazati zadebljanje fascije, edem, potkožni plin i stvaranje apscesa. Sličan učinak je pokazala i magnetska rezonancija [88]. Konačno, ultrazvuk se može koristiti za otkrivanje površinskih apscesa, ali mu nema dovoljno veliku specifičnost ni osjetljivost za dijagnosticiranje nekrotizirajućih infekcija [89]. Glavna korist radioloških metoda leži u određivanju opsežnosti infekcije i isključivanja postojanja retroperitonealne nekroze [90]. Zaključno, kirurška se intervencija zbog radioloških metoda nikad ne bi trebala odgađati.

## **10. Kirurška eksploracija**

Zlatni standard u dijagnosticiranju NSTI-a ostaje kirurška eksploracija pri snažnoj kliničkoj sumnji. Zbog teškoće utvrđivanja dijagnoze neinvazivno, opisano je nekoliko testova: perkutana aspiracija iglom s bojanjem po Grammu [91], intraoperativna biopsija [92] i test prstom. Test prstom se izvodi preko male incizije na koži kojom kirurg dobiva pristup fasciji, te prstom provjerava prijanjanje fascije za druge slojeve mekog tkiva. U klasičnom nekrotizirajućom fasciitisu, bolesna fascija više ne prijanja na susjedne slojeve, dopuštajući kirurgu klizanje prstom duž fascijalne ravnine i njeno lagano odvajanje od okolnog tkiva. Ovaj test nije primjenjiv za nekrotizirajući adipozitis i duboki nekrotizirajući miozitis. Međutim, oba ova stanja mogu se dijagnosticirati putem sličnih malih rezova uz lokalnu eksploraciju nekrotičnog tkiva [12].

## **11. Terapija**

Terapija nekrotizirajućih infekcija zahtijeva resuscitaciju tekućinom i korekciju elektrolitnog i acidobaznog statusa, administraciju intravenskih antibiotika, potpuni kirurški debridman nekrotičnih tkiva i suportivnu terapiju zakazujućih organskih sustava. Najvažniji aspekt terapije je potpuni debridman nekrotičnih i inficiranih tkiva. Rani debridman je glavna odrednica ishoda [93]. Kirurški debridman se nikada ne bi smio odgađati u nadi ponovnog uspostava hemodinamske stabilnosti prije indukcije anestezije, jer do korekcije septičnog stanja neće doći dok se kompletno inficirano i nekrotično tkivo nije uklonilo [18].

### **11.1. Antibiotička terapija**

Empirijska intravenska antibiotička terapija širokog spektra trebala bi biti započeta odmah nakon postavljanja sumnje na moguću nekrotizirajuću infekciju mekih tkiva. Odabir antibiotika treba pokrivati gram-pozitivne, gram-negativne i anaerobne organizme. Sadašnje smjernice Američkog društva za infektivne bolesti (IDSA) preporučuju vankomicin ili linezolid u kombinaciji s piperacilin-tazobaktamom ili karbapenemom ili ceftriaksonom i metronidazolom [94]. Liječenje klindamicinom u kombinaciji s penicilinom tijekom 10 do 14 dana preporučuje se za infekciju streptokokom grupe A. Monoterapiju klindamicinom treba uzeti u obzir jedino kod dokazane osjetljivosti na antibiotik [94]. Aktualne smjernice preporučuju da se infekcije *A. hydrophila* liječe doksiciklinom u kombinaciji s ciprofloksacinom ili ceftriaksonom. Kombinacija doksiciklina i ceftriaksona ili cefotaksima preporučuje se za infekcije *V. Vulnificus* [94]. Za MRSA infekcije će vankomicin, linezolid ili daptomicin biti učinkoviti. Liječenje penicilinom i klindamicinom u trajanju od 10 do 14 dana preporučuje se za traumatske ili spontane plinske gangrene uzrokovana *C. perfringens* [95].

## 11.2. Kirurški debridman

Ne može se dovoljno naglasiti da je potpuni kirurški debridman jedina učinkovita terapija za NSTI i da je vrijeme do zahvata ključno za preživljavanje. Kašnjenje kirurške terapije je povezano s povećanim mortalitetom i ponavljanim debridmanima [20]. Čak i uz teške hemodinamske i metaboličke poremećaje, mora se provesti kirurško eksploracija i debridman. Resuscitacija je uzaludna u stalnoj prisutnosti inficiranog, nekrotičnog tkiva. Kirurški pristup pri debridmanu treba biti takav da se svako nekrotično i inficirano tkivo treba resekirati bez obzira na anatomske ili funkcionalne granice. Pošto ova bolest ne obraća pažnju na anatomske ravnine, niti kirurg ne smije oklijevati ukloniti tkivo kada je u pitanju život bolesnika. U zahvatu, zahvaćeno tkivo se lako prepoznaje zbog nedostatka krvarenja i male otpornosti na tupu disekciju. Nekrotičnu fasija je bezbojna i sivkasta, a ponekad je okružena tankim slojem tekućine neugodna mirisa koja se razlikuje od apscesa [70]. Treba uzeti intraoperacijske aerobne i anaerobne kulture bakterija kako bi kasnije pomogle u ciljanoj antibiotskoj terapiji. Ove bi se kulture trebale uzimati iz potkožnog tkiva, a ne s površine kože ili bula. Biopsije tkiva trebaju se uzeti na granicama nekrotičnog i živog tkiva [96]. Koža bi trebala biti debridana do pojave kapilarnog krvarenja bez epidermalne diskoloracije. Mišić i fasciju bi trebali debridirati do zdravog tkiva s normalnom funkcijom kontrakcije. Pokušaji očuvanja rubnog tkiva nisu preporučeni jer preostalo inficirano tkivo služi samo kao izvor daljnjeg širenja. Preporučuje se zakazati drugu operaciju, iako najbolje razdoblje do druge operacije nije utvrđeno. Uobičajeni intervali su između 12 i 48 sati, no to može varirati ovisno o kliničkom stanju. Često su potrebni dodatni debridmani, a višestruke operacije su pravilo. Prosječan broj debridmana je između 2 i 6, s time da je njihov broj veći ako se predugo čekalo s prvim debridmanom [17]. Zatvaranje rane nakon operacije se ne preporučuje. Broj amputacija kreće se od 11% do 26%, a faktori



rizika su periferna vaskularna bolest, dijabetes melitus i dob iznad 65 godina [79]. Čak i ako ne dođe do amputacije 30% preživjelih ostaje s funkcionalom nesposobnošću pri otpustu [97]. Nakon što više nema potrebe za daljnjim debridmanima i infekcija je uklonjena, kirurg mora pokriti defekt. Novija literatura podržava vakuum-asistirano zatvaranje rane (VAC), kako bi se ubrzalo stvaranje granulacijskog tkiva [98]. Kod zatvaranja rane često se treba koristiti kožnim graftovima ili reznjevima zbog prevelikih defekta.

## **12. Pomoćna terapija**

### **12.1. Hiperbarična terapija kisikom**

Hiperbarična terapija kisikom (HBOT) je način liječenja u kojem se pacijent smješta u visokotlačnu komoru, što rezultira 2-3 puta većom isporukom kisika nego pri tipičnim atmosferskim tlakom. Terapija se temelji na životinjskim i ljudskim istraživanjima koja pokazuju da povišene razine kisika na razini tkiva smanjuju edem, stimuliraju rast fibroblasta, povećavaju sposobnost ubijanja leukocita povećavanjem oksidativnog praska, imaju nezavisne citotoksične učinke na neke anaerobe, inhibiraju bakterijsko stvaranje i otpuštanje toksina, te povećavaju djelotvornost antibiotika [99][100][101]. Više ispitivanja provedeno je glede hiperbarične terapije kisikom u liječenju nekrotizirajućih infekcija mekih tkiva s miješanim rezultatima. Rane istraživanja u pojedinim institucijama i mala retrospektivna istraživanja ukazivala su na pozitivan utjecaj hiperbaričnog kisika na mortalitet [47][48]. Međutim neka aktualnija istraživanja s većim uzorcima nisu pronašla nikakve razlike u mortalitetu [102][103]. Zbog nedokazane koristi hiperbarične terapije kisikom kod nekrotizirajućih infekcija mekih

tkiva i ograničenja pri pružanju skrbi u hiperbaričnim komorama, ne preporučuje se rutinska upotreba tog terapijskog modaliteta [12].

## **12.2. Intravenska imunoglobulinska terapija**

Intravenska imunoglobulinska terapija temelji se na teoriji da imunoglobulini vežu egzotoksine proizvedene stafilokoknim i streptokoknim bakterijskim infekcijama, te posljedično ograničava sistemsku upalnu reakciju [104][105]. Iako postoje slabi dokazi koji upućuju na korist predlaže se razmatranje imunoglobulinske terapije kod kritično bolesnih pacijenta sa stafilokoknim ili streptokoknim infekcijom [12].

## **13. Zahvale**

Prije svega zahvaljujem mom mentoru doc. dr. sc. Goranu Augustinu, dr. med. na motivaciji, uputama i konstruktivnim kritikama koje su mi bile od velike pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

## 14. Literatura

1. Descamps V, Aitken J, Lee MG. Hippocrates on necrotising fasciitis. *Lancet*. 1994;344(8921):556.
2. Quirk WF, Sternbach G. Joseph Jones: Infection with flesh eating bacteria. *J Emerg Med*. 1996;14(6):747–53.
3. Fournier JA. Gangre'ne foudroyante de la verge. *Sem Medicales*. 1883;3:345–8.
4. Meleney FL. Hemolytic streptococcus gangrene. *Arch Surg*. 1924;9:317–64.
5. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg*. 1952;18:416–31.
6. Paramythiotis D, Koukoutsis H, Harlaftis N. Necrotizing soft tissue infections. *Surg Pract*. 2007;11(1):17–28.
7. Bruketa T, Puljiz I. Klinički entiteti infektivne gangrene. *Infektološki Glas*. 2014;34(1):41–6.
8. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest*. 1996;110(1):219–29.
9. May AK. Skin and Soft Tissue Infections. *Surg Clin North Am*. 2009;89(2):403–20.
10. Soltani AM, Best MJ, Francis CS, Allan BJ, Askari M, Panthaki ZJ. Trends in the Incidence and Treatment of Necrotizing Soft Tissue Infections: An Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *J Burn Care Res*. 2014;1–6.
11. Psinos CM, Flahive JM, Shaw JJ, Li Y, Ng SC, Tseng JF, et al. Contemporary trends in necrotizing soft-tissue infections in the United States. *Surgery*. 2013;153:819–27.
12. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections: Review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg*. 2014;51(8):344–62.
13. Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattanakanok K, Patumanond J TA. Necrotizing fasciitis : epidemiology and clinical predictors for amputation. *Int J Gen Med*. 2015;8:195–202.
14. Kao LS, Lew DF, Arab SN, Todd SR, Awad SS, Carrick MM, et al. Local variations in the epidemiology, microbiology, and outcome of necrotizing soft-tissue infections: a multicenter study. *Am J Surg*. 2011;202:139–45.
15. Das DK, Baker MG, Venugopal K. Increasing incidence of necrotizing fasciitis in New Zealand: A nationwide study over the period 1990 to 2006. *J Infect*. 2011;63:429–33.
16. Light TD, Choi KC, Thomsen TA, Skeete DA, Latenser BA, Born JM, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Necrotizing Fasciitis. *J Burn Care Res*. 2010;31(1):93–9.
17. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of

- mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg.* 1995;221(5):558–65.
18. Phan HH, Cocanour CS. Necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010 Sep;38:S460–8.
  19. Hsiao C-T, Weng H-H, Yuan Y-D, Chen C-T, Chen I-C. Predictors of mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Am J Emerg Med.* 2008 Feb;26(2):170–5.
  20. Kobayashi L, Konstantinidis A, Shackelford S, Chan LS, Talving P, Inaba K, et al. Necrotizing Soft Tissue Infections: Delayed Surgical Treatment Is Associated With Increased Number of Surgical Debridements and Morbidity. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2011 Nov;71(5):1400–5.
  21. Huang K-F, Hung M-H, Lin Y-S, Lu C-L, Liu C, Chen C-C, et al. Independent Predictors of Mortality for Necrotizing Fasciitis: A Retrospective Analysis in a Single Institution. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2011 Aug;71(2):467–73.
  22. Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg.* 1996 Nov;224(5):672–83.
  23. Anaya DA, Bulger EM, Kwon YS, Kao LS, Evans H, Nathens AB. Predicting Death in Necrotizing Soft Tissue Infections: A Clinical Score. *Surg Infect (Larchmt).* 2009 Dec;10(6):517–22.
  24. Liu Y-M, Chi C-Y, Ho M-W, Chen C-M, Liao W-C, Ho C-M, et al. Microbiology and factors affecting mortality in necrotizing fasciitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005 Dec;38(6):430–5.
  25. Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictors of Mortality and Limb Loss in Necrotizing Soft Tissue Infections. *Arch Surg.* 2005 Feb 1;140(2):151.
  26. Yilmazlar T, Ozturk E, Alsoy A, Ozguc H. Necrotizing Soft Tissue Infections: APACHE II Score, Dissemination, and Survival. *World J Surg.* 2007 Aug 20;31(9):1858–62.
  27. Bulger EM, May A, Bernard A, Cohn S, Evans DC, Henry S, et al. Impact and Progression of Organ Dysfunction in Patients with Necrotizing Soft Tissue Infections: A Multicenter Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Dec;16(6):694–701.
  28. Wong C-H, Khin L-W, Heng K-S, Tan K-C, Low C-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004 Jul;32(7):1535–41.
  29. Lee C-C, Chi C-H, Lee N-Y, Lee H-C, Chen C-L, Chen P-L, et al. Necrotizing fasciitis in patients with liver cirrhosis: predominance of monomicrobial Gram-negative bacillary infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Oct 1;62(2):219–25.
  30. Brandt MM, Corpron CA, Wahl WL. Necrotizing soft tissue infections: a surgical disease. *Am Surg.* 2000 Oct;66(10):967-70; discussion 970-1.
  31. Bosshardt TL, Henderson VJ, Organ CH. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *Arch Surg.* 1996 Aug 1;131(8):846.

32. Mills MK, Faraklas I, Davis C, Stoddard GJ, Saffle J. Outcomes from treatment of necrotizing soft-tissue infections: results from the National Surgical Quality Improvement Program database. *Am J Surg.* 2010 Dec;200(6):790–7.
33. Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *Am Surg.* 1998 May;64(5):397-400; discussion 400-1.
34. Adant JP, Bluth F, Fissette J. Necrotizing fasciitis: a life-threatening infection. *Acta Chir Belg.* 1998 Jun;98(3):102–6.
35. Hsiao GH, Chang CH, Hsiao CW, Fanchiang JH, Jee SH. Necrotizing soft tissue infections. Surgical or conservative treatment? *Dermatol Surg.* 1998 Feb;24(2):243-7; discussion 247-8.
36. Haywood CT, McGeer A, Low DE. Clinical experience with 20 cases of group A streptococcus necrotizing fasciitis and myonecrosis: 1995 to 1997. *Plast Reconstr Surg.* 1999 May;103(6):1567–73.
37. Wall DB, de Virgilio C, Black S, Klein SR. Objective criteria may assist in distinguishing necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *Am J Surg.* 2000 Jan 1;179(1):17–20.
38. Theis J, Rietveld J, Danesh-Clough T. Severe Necrotising Soft Tissue Infections in Orthopaedic Surgery. *J Orthop Surg.* 2002 Dec 4;10(2):108–13.
39. Singh G, Sinha SK, Adhikary S, Babu KS, Ray P, Khanna SK. Necrotising infections of soft tissues-a clinical profile. *Eur J Surg.* 2003 Oct 16;168(6):366–71.
40. Gallup DG, Freedman MA, Meguiar R V, Freedman SN, Nolan TE. Necrotizing fasciitis in gynecologic and obstetric patients: a surgical emergency. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug;187(2):305-10; idscussion 310-1.
41. Fustes-morales A, Gutierrez-castrellon P, Duran-mckinster C, Orozco-covarrubias L, Tamayo-sanchez L, Ruiz-maldonado R. Necrotizing Fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol.* 2002;138:893–9.
42. Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R, Rogers FR, Childers ER, Oberg KC, et al. Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg.* 2002 Feb;68(2):109–16.
43. Wong C-H, Chang H-C, Pasupathy S, Khin L-W, Tan J-L, Low C-O. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Aug;85–A(8):1454–60.
44. Tillou A, CR SH, C B, G. V. Necrotizing soft tissue infections: improved outcomes with modern care. *Am Surg.* 2004;70(10):841–4.
45. Qazi SA, Mohammed AA, Saber EI, Mirza SM. Necrotizing fasciitis. Role of early surgical intervention. *Saudi Med J.* 2004 Jul;25(7):890–4.
46. Catena F, La Donna M, Ansaloni L, Agrusti S, Taffurelli M. Necrotizing fasciitis: a dramatic surgical emergency. *Eur J Emerg Med.* 2004 Feb;11(1):44–8.
47. Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric Oxygen Treatment and Survival From

- Necrotizing Soft Tissue Infection. *Arch Surg.* 2004 Dec 1;139(12):1339.
48. Escobar SJ, Slade JB, Hunt TK, Cianci P. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBO<sub>2</sub>) for treatment of necrotizing fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb Med.* 32(6):437–43.
  49. Kao LS, Knight MT, Lally KP, Mercer DW. The Impact of Diabetes in Patients with Necrotizing Soft Tissue Infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2005 Dec;6(4):427–38.
  50. Legbo JN, Shehu BB. Necrotizing fasciitis: a comparative analysis of 56 cases. *J Natl Med Assoc.* 2005 Dec;97(12):1692–7.
  51. Cheng N-C, Tai H-C, Tang Y-B, Chang S-C, Wang J-T. Necrotising fasciitis: clinical features in patients with liver cirrhosis. *Br J Plast Surg.* 2005 Jul;58(5):702–7.
  52. Taviloglu K, Cabioglu N, Cagatay A, Yanar H, Ertekin C, Baspinar I, et al. Idiopathic necrotizing fasciitis: risk factors and strategies for management. *Am Surg.* 2005 Apr;71(4):315–20.
  53. Endorf FW, Supple KG, Gamelli RL. The evolving characteristics and care of necrotizing soft-tissue infections. *Burns.* 2005 May;31(3):269–73.
  54. Tiu A, Martin R, Vanniasingham P, MacCormick AD, Hill AG. Necrotizing fasciitis: analysis of 48 cases in South Auckland, New Zealand. *ANZ J Surg.* 2005 Jan;75(1–2):32–4.
  55. Bakleh M, Wold LE, Mandrekar JN, Harmsen WS, Dimashkieh HH, Baddour LM. Correlation of Histopathologic Findings with Clinical Outcome in Necrotizing Fasciitis. *Clin Infect Dis.* 2005 Feb 1;40(3):410–4.
  56. Kwan MK, Saw A, Chee EK, Lee CS, Lim CH, Zulkifle NA, et al. Necrotizing fasciitis of the lower limb: an outcome study of surgical treatment. *Med J Malaysia.* 2006 Feb;61 Suppl A:17–20.
  57. Ozalay M, Ozkoc G, Akpınar S, Hersekli MA, Tandogan RN. Necrotizing Soft-Tissue Infection of a Limb: Clinical Presentation and Factors Related to Mortality. *Foot Ankle Int.* 2006 Aug 28;27(8):598–605.
  58. Ogilvie CM, Miclau T. Necrotizing Soft Tissue Infections of the Extremities and Back. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Jun;447:179–86.
  59. Lee TC, Carrick MM, Scott BG, Hodges JC, Pham HQ. Incidence and clinical characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing fasciitis in a large urban hospital. *Am J Surg.* 2007 Dec;194(6):809–13.
  60. Yaghoubian A, de Virgilio C, Dauphine C, Lewis RJ, Lin M. Use of Admission Serum Lactate and Sodium Levels to Predict Mortality in Necrotizing Soft-Tissue Infections. *Arch Surg.* 2007 Sep 1;142(9):840.
  61. Peer SM, Rodrigues G, Kumar S, Khan SA. A clinicopathological study of necrotizing fasciitis--an institutional experience. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007 May;17(5):257–60.
  62. Golger A, Ching S, Goldsmith CH, Pennie RA, Bain JR. Mortality in Patients with Necrotizing Fasciitis. *Plast Reconstr Surg.* 2007 May;119(6):1803–7.

63. Tsai Y-H, Hsu RW-W, Huang T-J, Hsu W-H, Huang K-C, Li Y-Y, et al. Necrotizing Soft-Tissue Infections and Sepsis Caused by *Vibrio vulnificus* Compared with Those Caused by *Aeromonas* Species. *J Bone Jt Surg*. 2007 Mar;89(3):631–6.
64. Hefny AF, Eid HO, Al-Hussona M, Idris KM, Abu-Zidan FM. Necrotizing fasciitis: a challenging diagnosis. *Eur J Emerg Med*. 2007 Feb;14(1):50–2.
65. Miller AT, Saadai P, Greenstein A, Divino CM. Postprocedural necrotizing fasciitis: a 10-year retrospective review. *Am Surg*. 2008 May;74(5):405–9.
66. Liu B-M, Chung K-J, Chen C-H, Kung C-T, Ko S-F, Liu P-P, et al. Risk Factors for the Outcome of Cirrhotic Patients With Soft Tissue Infections. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Jan;PAP(3):312–6.
67. Frazee BW, Fee C, Lynn J, Wang R, Bostrom A, Hargis C, et al. Community-Acquired Necrotizing Soft Tissue Infections: A Review of 122 Cases Presenting to a Single Emergency Department Over 12 Years. *J Emerg Med*. 2008 Feb;34(2):139–46.
68. Mittapalli D, Velineni R, Rae N, Howd A, Suttie SA, East of Scotland Vascular Network. Necrotizing Soft Tissue Infections in Intravenous Drug Users: A Vascular Surgical Emergency. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 May;49(5):593–9.
69. Goldstein EJC, Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):705–10.
70. Harrison WD, Kapoor B. Necrotizing soft tissue infection: principles of diagnosis and management. *Orthop Trauma*. 2016;30(3):223–31.
71. Stevens D. Streptococcal Toxic-Shock Syndrome: Spectrum of Disease, Pathogenesis, and New Concepts in Treatment. *Emerg Infect Dis*. 1995 Sep;1(3):69–78.
72. Singh A, Ahmed K, Aydin A, Khan MS, Dasgupta P. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2016 Oct 5;88(3):157.
73. Bruketa T, Majerovic M, Augustin G. Rectal cancer and Fournier's gangrene - Current knowledge and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015;21(30):9002–20.
74. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis*. 1992 Jan;14(1):2–11.
75. Giuliano A, Lewis F, Hadley K, Blaisdell FW. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 1977 Jul 1;134(1):52–7.
76. Ustin JS, Malangoni MA. Necrotizing soft-tissue infections. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2156–62.
77. Elliott D, Kufera JA, Myers RA. The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg*. 2000 May;179(5):361–6.
78. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2253–65.



79. Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictors of Mortality and Limb Loss in Necrotizing Soft Tissue Infections. *Arch Surg*. 2005 Feb 1;140(2):151.
80. Bryant AE, Stevens DL. Clostridial Myonecrosis: New Insights in Pathogenesis and Management. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Sep 13;12(5):383–91.
81. Shiroff AM, Herlitz GN, Gracias VH. Necrotizing Soft Tissue Infections. *J Intensive Care Med*. 2014 May 29;29(3):138–44.
82. Howard RJ, Pessa ME, Brennaman BH, Ramphal R. Necrotizing soft-tissue infections caused by marine vibrios. *Surgery*. 1985 Jul;98(1):126–30.
83. Goodell KH, Jordan MR, Graham R, Cassidy C, Nasraway SA. Rapidly advancing necrotizing fasciitis caused by *Photobacterium (Vibrio) damsela*: A hyperaggressive variant. *Crit Care Med*. 2004 Jan;32(1):278–81.
84. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg*. 2000 Sep;191(3):227–31.
85. Verma S, Sayana A, Kala S, Rai S. Evaluation of the Utility of the Fournier's Gangrene Severity Index in the Management of Fournier's Gangrene in North India: A Multicentre Retrospective Study. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012 Oct;5(4):273–6.
86. Leichtle SW, Tung L, Khan M, Inaba K, Demetriades D. The role of radiologic evaluation in necrotizing soft tissue infections. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Nov;81(5):921–4.
87. Zacharias N, Velmahos GC, Salama A, Alam HB, de Moya M, King DR, et al. Diagnosis of Necrotizing Soft Tissue Infections by Computed Tomography. *Arch Surg*. 2010 May 1;145(5):452.
88. Arslan A, Pierre-Jerome C, Borthne A. Necrotizing fasciitis: unreliable MRI findings in the preoperative diagnosis. *Eur J Radiol*. 2000 Dec;36(3):139–43.
89. Loyer EM, DuBrow RA, David CL, Coan JD, Eftekhari F. Imaging of superficial soft-tissue infections: sonographic findings in cases of cellulitis and abscess. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Jan 19;166(1):149–52.
90. Yamaoka M, Furusawa K, Uematsu T, Yasuda K. Early evaluation of necrotizing fasciitis with use of CT. *J Craniomaxillofac Surg*. 1994 Oct;22(5):268–71.
91. Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB. Modern Concepts of the Diagnosis and Treatment of Necrotizing Fasciitis. *J Emerg Med*. 2010 Aug;39(2):261–5.
92. Stamenkovic I, Lew PD. Early Recognition of Potentially Fatal Necrotizing Fasciitis. *N Engl J Med*. 1984 Jun 28;310(26):1689–93.
93. Majeski JA, Alexander JW. Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 1983 Jun;145(6):784–7.
94. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and

- Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):e10–52.
95. Stevens DL, Maier KA, Laine BM, Mitten JE. Comparison of clindamycin, rifampin, tetracycline, metronidazole, and penicillin for efficacy in prevention of experimental gas gangrene due to *Clostridium perfringens*. *J Infect Dis*. 1987 Feb;155(2):220–8.
  96. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing Fasciitis: Current Concepts and Review of the Literature. *J Am Coll Surg*. 2009 Feb;208(2):279–88.
  97. Kao LS, Lew DF, Arab SN, Todd SR, Awad SS, Carrick MM, et al. Local variations in the epidemiology, microbiology, and outcome of necrotizing soft-tissue infections: a multicenter study. *Am J Surg*. 2011 Aug;202(2):139–45.
  98. Marinis A, Voultos M, Grivas P, Dikeakos P, Liarmakopoulos E, Paschalidis N, et al. Vacuum-assisted therapy accelerates wound healing in necrotizing soft tissue infections: our experience in two intravenous drug abuse patients. *Infez Med*. 2013 Dec;21(4):305–11.
  99. Kaye D. Effect of hyperbaric oxygen on aerobic bacteria in vitro and in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967 Apr;124(4):1090–3.
  100. Korhonen K, Kutila K, Niinikoski J. Tissue Gas Tensions in Patients with Necrotising Fasciitis and Healthy Controls during Treatment with Hyperbaric Oxygen: a Clinical Study. *Eur J Surg*. 2000;166:530–4.
  101. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections. With a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol*. 2000;89 Suppl 2:7–36.
  102. George ME, Rueth NM, Skarda DE, Chipman JG, Quickel RR, Beilman GJ. Hyperbaric Oxygen Does Not Improve Outcome in Patients with Necrotizing Soft Tissue Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009 Feb;10(1):21–8.
  103. Massey PR, Sakran J V., Mills AM, Sarani B, Aufhauser DD, Sims CA, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections. *J Surg Res*. 2012 Sep;177(1):146–51.
  104. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous Immunoglobulin Contains Specific Antibodies Inhibitory to Activation of T Cells by Staphylococcal Toxin Superantigens. *Clin Invest*. 1993;91:602–7.
  105. Norrby-Teglund A, Kaul R, Low DE, McGeer A, Newton DW, Andersson J, et al. Plasma from patients with severe invasive group A streptococcal infections treated with normal polyspecific IgG inhibits streptococcal superantigen-induced T cell proliferation and cytokine production. *J Immunol*. 1996 Apr 15;156(8):3057–64.

## 15. Životopis

Rođen sam 11.11.1993. u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Ljudevit Gaj u Krapini, nakon čega sam upisao opću gimnaziju u Srednjoj školi Krapina koju sam završio s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet upisao sam ak.god. 2012/2013. Demonstrator sam na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju, te sam član Studentske sekcije za kirurgiju u sklopu koje sam prisustvovao brojnim predavanjima i tečajevima. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.