

SEPSA PRI OTROCIH

Štefan Grosek, Metka Derganc

Uvod

Sepsa je resno sistemsko obolenje, ki poteka z bakteremijo (osamitvijo bakterij v krvi) in značilnimi kliničnimi znaki in simptomi, ki so posledica sistemskega vnetnega odgovora organizma, SIRS-a (ang. systemic inflammatory response syndrome) na mikroorganizme in njihove toksične presnovke – endotoksine in eksotoksine (tabela 3). Povzročajo jo poleg po Gramu-negativnih in -pozitivnih bakterij tudi virusi, glive, rikcije in praživali. Sindrom sistemskega imunskega odziva povzročajo tudi neinfekcijski vzroki, obsežna operacija, poškodba, opekline, hipoksija, šok itd., in poteka z enakimi ali podobnimi kliničnimi znaki ali simptomi, kot jih vidimo pri sepsi.

V incidenci sepse v otroškem obdobju opazimo dva vrha pojavljanja, prvega v obdobju novorojenčka in drugega v obdobju dojenčka in majhnega otroka (starost okoli 2 let) (tabela 1). Sepsa se lahko pojavi kadarkoli pri otrocih, ki so posebej ogroženi zaradi oslabiljene imunske odpornosti, bodisi prirojene ali pridobljene (tabela 2). Za sepso lahko zbolijo otroci v domačem okolju ali v bolnišnici. V bolnišnici največkrat zbole vajo za sepso otroci v enotah za intenzivno zdravljenje, EIT in na hemato-onkoloških oddelkih. Splošna načela preprečevanja in zdravljenja – cepljenje, preprečevanje prenosa, antibiotično zdravljenje, so osnova zdravljenja sepse. Specifična načela zdravljenja pa obsegajo tekočinsko reanimacijo pri bolnikih s šokom, podporo srca in obtočil z inotropnimi, inodilatatornimi in vazopresornimi zdravili, zunajtelesno podporno zdravljenje pri odpovedovanju srca (zunajtelesna membranska oksigenacija, ang. extracorporeal membrane oxygenation-ECMO), pljuč (umetna ventilacija, ECMO), sečil (odstranjevanje prekomernih tekočin s hemofiltracijo in strupenih presnovkov z dializo), jeter (plazmafereza), itd. in popravo motenj strjevanja krvi, elektrolitov.

Povzročitelji in pogostnost sepse

Med povzročitelji bolnišnične sepse pri novorojenčkih transportiranih iz regionalnih bolnišnic v našo EIT v zadnjih letih prevladujejo glede koagulaze negativni stafilokoki-KNS, pri novorojenčkih s kirurškimi boleznimi pa KNS (69 %) in *Klebsiella spp.* (15 %), nato pa po 4 % *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* in *Candida albicans*. Pri otrocih, ki so zdravljeni v EIT pa so najpogostejši povzročitelji sepse KNS (37 %), *Candida albicans* (21 %), *Klebsiella spp.* in *Staphylococcus aureus* v 11 % ter *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* in *Pseudomonas aeruginosa* in cepacia v 5 %.

Pogostnost sepse pri novorojenčkih se giblje med 9 in 25 %, pogostnost hudih bolnišničnih okužb (sepse, pljučnice in okužbe sečil) je bila v zadnjih letih pri novorojenčkih okrog 16 %, pri otrocih pa okrog 13 %. Med njimi je delež otrok s kirurško boleznijo okrog 70 %.

Patogeneza sepse

Sepso sproži lipopolisaharidna molekula, LPS, ki je propadli del membrane po gramu-negativnih bakterij (in tekoična kislina po gramu-pozitivnih bakterij). V patogenezi sepse si sledijo štiri faze: 1. indukcijska faza: takoj po vdoru antigena (bakterije, toksina) pride do imunskega stika antigena z monociti / makrofagi, plazemskimi humoralnimi faktorji, ki mu sledi fagocitoza in sproščanje topnih vnetnih dejavnikov – citokinov (tumor nekrotizirajočega faktorja, TNF- α). TNF- α deluje avtokrino in posledica avtokrinega delovanja je 2. faza s sintezo in izločanjem velikih količin citokinov

TNF- α in interleukina - IL-1 β iz monocitov/makrofagov. V 3. fazi, imenovani citokinska kaskada sledi nadaljnje povečevanje sinteze in izločanja novih citokinov, adhezijskih molekul in drugih na novo sintetiziranih dejavnikov iz aktiviranih in agregiranih nevtrofilnih levkocitov in limfocitov, monocitov/makrofagov. Procesi aktiviranja potekajo parakrino in endokrino s ciljem čim večje aktivacije in adhezije levkocitov na endotelne celice in njihovo prehajanje v subendotelij in zunajcelični prostor. Sledi 4. zadnja faza sinteze in izločanja sekundarnih dejavnikov in končnih produktov iz propadlih predvsem endotelnih celic in iz na njih adheriranih levkocitov. Ti sekundarni dejavniki in končni produkti propadlih celic so: adhezijske molekule, dušikov monoksid - NO, tkivni plazminogeni aktivator - TPA, citokini, PAF, kisikovi prosti radikali in metaboliti arahidonske kisline (prostaglandini, levkotrieni in tromboksan), ki najbolj povzročajo težko obliko sepse in MOFS-a.

Ob tem pa se vključujejo v patogenezo nastanka sepse in MOFS-a dejavniki vnetja nastalih iz beljakovin vseh 4 kaskadnih sistemov (koagulacijskega, komplementnega, fibrinolitičnega in bradikinin-kininskega), ki jih sproži direktno in indirektno aktiviran Hagemanov faktor XII. Različne vazoaktivne beljakovine, ki se izločajo v šoku iz črevesja, iz osrednjega živčevja in od drugod dodatno prispevajo k nastajanju klinične slike sepse in MOFS-a. Ob tem je istočasno motena presnova ogljikovih hidratov, maščobnih kislin in aminokislin, transport in poraba kisika v celicah.

TNF in ostali vnetni dejavniki delujejo na endotelno celico kapilarnega žilja in jo aktivirajo v pro-vnetno endotelno celico. V tako spremenjeni endotelni celica z oslABLJENIMI stiki med sosednjimi endotelnimi celicami popusti medcelično in celično tesnenje in pade napetost žilne stene. Posledica je beg tekočin v medcelični prostor, padec krvnega tlaka in neuravnoteženost med prekrvavitvijo in celičnimi energetskimi potrebami. V zgodnji fazi sepse je zaradi znižanega perifernega žilnega upora koža topla in rdeča, vendar kasneje postane hladna, zaradi povečanega perifernega žilnega upora. Navkljub povečanemu minutnemu volumnu srca, MVS, ta ne pokrije povečanih energetskih potreb po kisiku in pride do hipoksije. K temu pripomoreta tudi popuščanje srca in dihalna odpoved zaradi zaviralnega delovanja citokinov na miokard in poškodb alveolo-kapilarne membrane pljuč z nastankom akutnega respiracijskega sindroma pljuč, ARDS. ARDS ali "šokovna pljuča" je ena najtežjih oblik dihalne odpovedi, ki se kaže z akutno dihalno stisko, težko hipoksemijo, difuznimi alveolarnimi infiltrati na pljučih, znotrajpljučnimi desno-levimi spoji, neujemanju ventilacije in prekrvavitve in močno povečanim uporom v pljučnih žilah. Končna posledica patogeneze sepse je razvoj najprej toplega nato pa hladnega šoka z MOFS-om.

Tabela 1. Predhodno zdravi otroci in povzročitelji seps

Novorojenček (< 28 dni)	Grupa B streptokok, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Herpes simpleks virus
Dojenček (< 3 meseci)	Resna bakterijska okužba v 10-15%, bakteriemija v 5%. Sezonske virusne okužbe: RSV pozimi, enterovirusi poleti.
Dojenček, majhen otrok (3 meseci - 24 mesecev)	Tveganje za bakteremijo, če je T > 40°C, L < 5000 ali > 15.000 in pozitivna anmneza izpostavljenosti klici
Hiperpireksija (> 41°C)	Meningitis, bakteriemija, pljučnica, hemoragični šok-encefalopatija sindrom
Vročina s petehijami	Bakteremija, meningitis, meningokok, Haemophilus influenzae tip b, pnevmokok

Tabela 2. Otroci z zmanjšanim imunskim odzivom in povzročitelji seps

Anemija srpastih celic	Pnevmokokna sepsa, meningitis
Asplenija	Inkapsulirane bakterije
Komplement/properdin defekt	Meningokokna sepsa
Agamaglobulinemija	Bakteremije, sinopulmonalne infekcije
AIDS	Pnevmokok, <i>Haemophilus influenzae</i> tip b, <i>Salmonella</i>
Prirojene srčne bolezni	Endokarditis
Centralni venski katetri	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , Korinebakterije, <i>Candida albicans</i>
Malignomi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Candida</i>
Obsežne opekline, politravma	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> in <i>Staphylococcus epidermidis</i>

Tabela 3. Definicija seps in sindroma sistemskega imunskega odziva Ameriškega združenja za pulmologijo in intenzivno medicino prirejena za otroke

Infekcija-okružba:	Vnetni odgovor v prisotnosti mikroorganizmov (bakterij, virusov, parazitov) ali vdor le-teh organizmov v normalnega zdravega gostitelja
Bakteremija:	Prisotnost živih bakterij v krvi,
Sindrom sistemskega imunskega odziva (SIRS):	Sistemski imunski odgovor na različne hude klinične inzulte: infekcijo-okružbo, travmo, opekline: ti odgovori se manifestirajo z dvema ali večimi od sledečih znakov ali simptomov: Temperatura > 38 °C ali < 36 °C Pulz > 2 SD nad normalo za starost Dihanje > 2 SD nad normalo za starost Levkociti > 12.000 celic/mm ³ , < 4.000 celic/mm ³ , 10 % nesegmentiranih nevtrofilnih levkocitov
Sepsa = SIRS+infekcija:	Sistemski imunski odgovor na infekcijo
Huda sepsa (hud SIRS):	Sepsa (SIRS) v povezavi z odpovedjo organov, hipoperfuzijo ali hipotenzijo. Hipoperfuzija in motnje v perfuziji lahko vključujejo, toda niso omejene samo na laktično acidozo, oligurijo ali akutne spremembe v zavesti
Septični šok (SIRS s šokom):	Sepsa (SIRS) s hipotenzijo navkljub zadostni tekočinski reanimaciji in potrebi po vazopresorjih z ostalimi nepravilnostmi v perfuziji, ki lahko vključujejo, toda niso omejene samo na laktično acidozo, oligurijo ali akutne spremembe v zavesti. Bolniki, ki dobivajo inotropna ali vazopresorna sredstva so lahko normotenzivni, ko najdemo motnje prekrvavitve
Hipotenzija:	Sistolični krvni tlak > 2 SD pod srednjo vrednostjo za starost
Sindrom multiple odpovedi organov (MOFS):	Motnja v delovanju organov pri akutnem bolniku je tako huda, da homeostatski sistemi ne morejo zagotoviti normalnega delovanja organov brez naše intervencije.

Diagnoza sepse

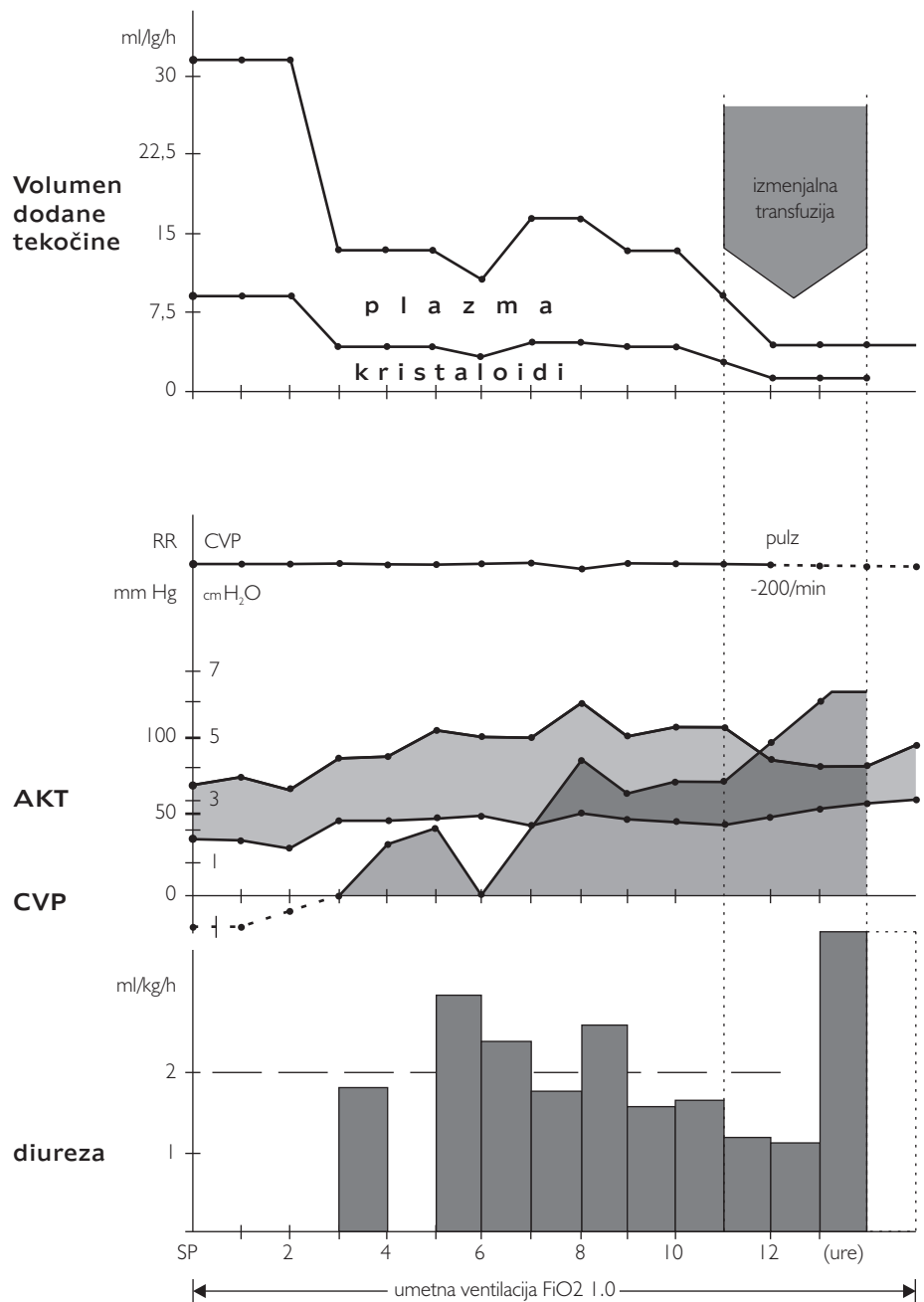
Diagnozo sepse postavimo najprej po klinični sliki (tabela 3). Pri sepsi in težji obliki sepse, septičnem šoku, se najprej pojavijo visoka temperatura, mrzlice, hitro dihanje (hiperventilacija), tahikardija, kožne spremembe (petehialne krvavitve, ekhimoze, obsežne nekroze kože in podkožja, difuzna rdečica kože in celulitis), spremembe v obnašanju zaradi prizadetosti osrednjega živčevja (zmedenost, prekomerna aktivnost, zaskrbljenost, letargija, zaspanost in celo koma). Pozni znaki sepse so nizek krvni tlak s podaljšanim časom kapilarne polnitve, cianoza, oligurija ali anurija, znaki akutne dihalne stiske z dihalno odpovedjo in srčnim popuščanjem.

Po kliničnem pregledu odvzamemo kužnine (kri, likvor, urin, sekret iz dihal, kožna sprememba, eksudate ali abscese) in jih pošljemo v mikrobiološki laboratorij za pregled in laboratorijske preiskave krvi (hemogram s kompletno krvno sliko, koagulogram in zgodnje kazalce vnetja – CRP, prokalcitonin, določene citokine, na primer IL 6 in TNF).

Zdravljenje sepse

Zaradi hitrega poteka sepse, moramo po odvzemu kužnin in laboratorijskih preiskavah krvi začeti z antibiotičnim zdravljenjem, ki je najprej izkustveno, po dobljenih pozitivnih kužninah pa usmerjeno. Ko je v ospredju klinične slike septični šok moramo takoj začeti z agresivno tekočinsko reanimacijo - antišokovnim zdravljenjem, ki preprečuje napredovanje v ireverzibilni šok z dokončno MOFS in smrtjo. Sočasno moramo zdraviti tudi odpovedovanje različnih organskih sistemov, med njimi sta najbolj v ospredju odpoved dihanja in srčno popuščanje. Zdravljenje zajema najprej neinvazivni hemodinamski monitoring, kateremu sledi nastavitev invazivnega hemodinamskega monitoringa, ki ga istočasno uporabljamo tudi za hitro dovajanje tekočin in inotropno in vazopresorno podporo srca in obtočil. Zgodnja intubacija septičnega otroka je "conditio sine qua non", saj omogoča odprtost dihalnih poti in zmanjšanje dihalnega napora, ki še dodatno hemodinamsko ogroža že tako nestabilnega otroka in otroka z moteno zavestjo. Z neinvazivnim in invazivnim načinom spremljamo oksigenacijo in ventilacijo otroka in opravimo rentgensko sliko pljuč, ki pokaže stanje pljuč, velikost srčne sence in položaje vstavljenega endotrahealnega tubusa in centralnih venskih in arterijskih katetrov in sond za razbremenitev želodca.

Agresivna tekočinska reanimacija naj se začne takoj skozi dve (2) žilni kanili, zadosti veliki, da lahko tekočine spustimo hitro – v bolusu. V primeru, da ne moremo vstaviti kanili v žilo, se odločimo in uporabimo alternativno žilno pot skozi kost v kostni mozeg – intraosalna žilna pot in to celo dve v vsako nogo – piščal po eno, če je to potrebno. Šele ko smo že dali otroku v septičnem šoku začetno količino tekočin, se odločimo za vstavev osrednjega venskega katetra skozi globoke vene na vratu ali še bolje v ingvinalnem kanalu. Pri motnjah koagulacije se raje odločamo za pristop skozi femoralno veno ali zunanjo jugularno veno na vratu, ker lahko krvavitev kontroliramo in zaustavimo z direktnim pritiskom na vbodno mesto. Zadnje raziskave v zdravljenju septičnega šoka so potrdile naše klinične domneve, da so bolniki, ki so v začetnem antišokovnem zdravljenju prejeli 40 mL/ kg do 60 mL/ kg telesne teže v prvi uri zdravljenja imeli občutno boljše preživetje, kot tisti bolniki, pri katerih nismo uspeli dati tako velikih količin tekočin (Slika 1). Zdravimo vedno najprej s kristaloidnimi tekočinami (raztopina 0,9 % NaCl ali Riger laktata), nato pa uporabimo še koloidne raztopine. Od koloidnih raztopin uporabimo humane albumine pri majhnih otrocih in novorojenčkih, pri večjih otrocih pa lahko tudi raztopine škroba ali želatine. Zaradi pridruženih koagulacijskih motenj je najbolje čim preje uporabiti otopljeno sveže zmrznjeno plazmo in zaradi anemije, ki je spremljevalka septičnih obolenj popraviti anemijo s transfuzijo koncentriranih in filtriranih eritrocitov. Začetna tekočinska reanimacija mora v najkrajšem času napolniti izpraznjena obtočila, nato pa z njo nadaljujemo s tako hitrostjo, da vzdržujemo zadostno prekrvavitev in arterijski krvni tlak.



Slika 1. Tekočinska reanimacija pri deklici z meningokokno sepso in krvavitvijo v nadledvično žlezo, Waterhouse-Friderichsenovim sindromom

Legenda: Arterijski krvni tlak, AKT; osrednji venski tlak, CVP

Ker je miokard že zelo zgodaj v poteku sepse še posebej pa v septičnem šoku okvarjen, pride do srčnega popuščanja. Srčno popuščanje zdravimo zgodaj z zdravili v trajni infuziji, ki jih lahko titriramo, glede na potrebe. Uporabljamo in otropra (Dopamin, Dobutamin), vazopresorna (Adrenalin in Noradrenalin), inodilatatorna (milrinon) in vazodilatatorna (na-nitroprusid) zdravila, ki jih dodajamo ali odvajamo glede na hemodinamsko stanje srca in obtočil. Vazodilatatorna sredstva v septičnem šoku uporabljamo le izjemoma. Neinvazivno sledenje delovanja srca z ultrazvokom za srce in invazivno s pomočjo metode enkratne transpulmonalne termofilucije in analize pulzne krivulje s pomočjo katetrov vstavljenih za merjenje CVP in arterijskega tlaka (aparati PiCCO, firma PULSION MEDICAL Systems) omogoča danes v naši EIT

sodobno vodenje otrok s septičnim šokom in sprotno prilagajanje odmerkov tekočin in zdravil. Metoda s PiCCO-m aparatom omogoča stalno (ang. beat-to-beat) merjenje MVS iz analize in izračuna pulznega vala, znotrajtorakalni volumen krvi (ang. intrathoracic blood volume, ITBV), ki je volumetrična mera polnitvenega volumna (ang. cardiac preload), srčni indeks (ang. cardiac function index, CFI), ki odseva krčljivost miokarda, upor proti iztisu iz levega prekata (arterijski tlak in sistemski žilni upor), predvsem pa in tudi zunajžilni volumen vode v pljučih (ang. extravascular lung water, EVLW), ki je pokazatelj pljučnega edema pri povečanih vrednostih in spremembe v utripnem volumnu (ang. stroke volume variation, SVV) pri spremembah transpulmonalnega tlaka otrok, ki so na umetnem predihavanju. Pomembno je poudariti, da ne smemo pozabiti, da je motena tudi presnova tako bolnega otroka, zato moramo redno spremljati in zdraviti hipoglikemijo, hipofosfatemijo, hipomagnezemijo in acidozo.

Pri izbiri antibiotikov sledimo navodilom o najboljšem izkustvenem zdravljenju z antibiotiki pri otrocih, ki ga je izdala komisija Kliničnega centra v Ljubljani in ki jih sprotno dopolnjuje z novimi dognanji. V načelu uporabimo 2 ali celo tri antibiotike v najvišjih določenih odmerkih in to dane direktno v žilo.

Ko pride do nadaljnega odpovedovanja organov kot so ledvica, jetra in osrednje živčevje smo v zadnjem primeru lahko brez moči, če pride do hudega možganskega edema in krvavitev. Akutno ledvično odpoved zdravimo s hemodializo in hemofiltracijo, jetrno okvaro lahko olajšamo s plazmaferezo in v najtežjih primerih s transplantacijo jeter. Stalno elektrofiziološko spremljanje aktivnosti osrednjega živčevja s CFM (ang. cerebral function monitor), nam pomaga prepoznati sprožanje prekomerne električne aktivnosti v možganih ali električno tišino. Pred nastavitvijo elektrod je potrebno posneti standardni elektroencefalogram, EEG in opraviti ultrazvok glave ali računalniško tomografsko slikanje glave (CT glave). Pri novorojenčkih in dojenčkih pa lahko z Doplerskim ultrazvokom spremljamo pretoke v žilah osrednjega živčevja in ocenjujemo zadostnost pretokov. Hude oblike dihalne odpovedi – ARDS zdravimo s pomočjo visokofrekventne oscilacijske ventilacije in ko je prisotna huda pljučna hipertenzija dodamo selektivni širilec pljučnega žilja, plin dušikov monoksid – NO v dozah 20 do 40 delčkov na milijon (ang. parts per milion, ppm). Pri novorojenčkih in dojenčkih smo uspešno uporabili tudi umetni surfaktant, saj pri ARDS-u pride do sekundarnega pomanjkanja naravnega surfaktanta in zato sesedanja pljuč. Če navkljub temu hipoksična dihalna odpoved ostaja, potem se odločimo za mirovanje pljuč in oksigenacijo s pomočjo zunajtelesne membranske oksigenacije, ECMO-m (ang. extracorporeal membrane oxygenation). Pri motnjah strjevanja krvi, se o zdravljenju odločamo glede na vrsto motnje. Če nastopi diseminirana intravaskularna koagulopatija, DIK, uporabimo otopljeno sveže zmrznjeno plazmo v kratkotrajnih infuzijah (v 1- ali 2-urni infuziji) na 6 do 12 ur, v dozah 10 – 20 mL /kg telesne teže. V primerih trombocitopenije dodamo trombocitno plazmo in sicer eno dozo na 5 do 10 /kg telesne teže, pomanjkanje antitrombina III pa korigiramo s tovarniškim pripravkom Kybernin. V bolj specifičnih motnjah strjevanja krvi se posvetujemo s pediatričnim hematologom. V primerih motenj v strjevanju krvi s trombozami se odločamo za zdravljenje na osnovi teže klinične slike in vedno po posvetu s pediatričnim hematologom ali zdravnik internisti iz Kliničnega oddelka za žilne bolezni, Bolnišnice v Trnovem. Izmenjavo krvi (eksangvino transfuzijo) ali plazmaferezo v zdravljenju hude sepe več ne uporabljamo.

Protivnetno zdravljenje

Proti-vnetno zdravljenje je, čeprav je kar nekaj člankov na to temo, še vedno bolj ali manj v fazi raziskav in še vedno ni prineslo pričakovanega izboljšanja po uporabi teh zdravil. V naši EIT smo uporabljali samo glukokortikoide v visokih dozah, vendar jih danes uporabljamo samo v primerih, da gre za odpoved nadledvične žleze, kot na primer pri meningokoni sepsi s krvavitvijo v nadledvično žlezo in še to v nižjih dozah. Danes se že pojavljajo članki, ki ponovno podpirajo zdravljenje bolnikov s septičnim šokom z nizkimi dozami glukokortikoidov v trajanju 5 – 10 dni. Rekombinantni humani

aktivirani Protein C, endogeni protein, ki pospešuje fibrinolizo in inhibira tvorbo proteina, naj bi po zadnjih raziskavah zmanjšal možnost smrtnega izhoda za 19 %, če so ga dajali bolnikom s sepsa. Vsekakor je potrebno še počakati, kaj bodo prinesle še raziskave, ki potekajo. Pri novorojenčkih pri hudih sepsah še vedno dajemo imunoglobuline. Nekatera poročila navajajo možno znižanje smrtnosti od 20 % na komaj 3.3 % pri novorojenčkih, ki so dobivali 4 dni IUIG obogatene z IgM v dozi 250 mg /kg telesne teže na dan. Zdravljenja s monoklonskimi protitelesi, antioksidansi, inhibitorji sinteze arahidonske kisline itd. pri nas nismo uporabljali ne v raziskovalne namene, ne v klinični praksi. Veliko je bilo pisanja o modularni dietni prehrani, ki naj bi spremenila sestavo fosfolipidnih membran celic, ki naj bi zato tvorile manj metabolitov arahidonske kisline, predvsem PgE2. Taki prehrani so dodani tudi arginin, cistein, nukleotidi, histidin in vitamini, ki naj bi zmanjšali možnost nastanke sepse preko zviševanja vseh limfocitov, T limfocitov in T4.

Sklep

Sepsa in septični šok je sistemsko obolenje s še vedno visoko smrtnostjo. Zgodnja prepoznavna ob dobrem kliničnem znanju je najboljša popotnica za dober uspeh zdravljenja. Če zamudimo začetek zdravljenja sepsa preide v septični šok, ki je visoko smrtna bolezen navkljub sodobnim možnostim zdravljenja. V šoku je zadostna tekočinska reanimacija pogoj za začetek vsega ostalega zdravljenja. Zaradi motenj v strjevanju krvi od koloidov uporabljamo otopljeno sveže zmrzljivo plazmo in trombocitno plazmo. Možnosti podpore organov, ki so odpovedali so iz dneva v dan boljše, le pri odpovedovanju osrednjega živčevja le tega ne moremo podpreti z neko zunajtelesno podporo, ki je sicer na voljo za vse ostale organe. Protivnetno zdravljenje je še vedno v fazi raziskav.

Priporočena literatura

1. Grosek Š., Moder B., Petreska M., Primožič J., Derganc M., Dragaš A.Z., Bufon-Lužnik T., Škerl M. Nadzor bolnišničnih okužb v multidisciplinarni enoti za intenzivno terapijo otrok . Slov. pediatr., 1998; supl. 1, 164-.
2. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. J. Pediatr 1994;124:653-7.
3. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. JAMA 1991; 266(9): 1242-5.
4. Giroir BP, Levin DL, Perkin RM. Shock in Levin D L, Morris FC eds. Septic shock. Essentials of pediatric intensive care. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 280-301.
5. Grosek Š., Primožič J., Zupančič Ž. Primer uspešnega zdravljenja otroka z Waterhouse-Friderichsenovim sindromom. Jug Pediatr 1987;30 Supl 1:177
6. Grosek Š., Primožič J. Tekočine, ki jih uporabljamo pri zdravljenju šoka. V:Primožič J., Derganc M. eds. Dvodnevni tečaj iz reanimacije otroka.Klinični center Ljubljana, 2001, 33-39.
7. Derganc M. Novosti v diagnostiki in zdravljenju sepse pri otrocih.V: Kržišnik C in Battelino T eds. Izbrana poglavja iz pediatrije 13. Medicinska fakulteta univerze v Ljubljani .2001; 91-97.
8. Derganc M. Fluid resuscitation in children. Pediatric Update Special 2001;13-14.