

EVOLUCIJA SEPSE KROZ EVOLUCIJU MIKROORGANIZAMA

THE EVOLUTION OF SEPSIS THROUGH THE EVOLUTION OF MICROBES

Dinko Paulić^{*,**}, Maja Bogdan^{*,***}

SAŽETAK

Pojam sepse povezuje se s modernom medicinom, ali sam koncept seže daleko u prošlost. Stoljećima je bila inspiracija za gotovo sve vrste umjetnosti, vjerno oslikavajući težinu stanja koje izaziva, strah i visoku smrtnost koja ju prati u stopu. Unatoč različitim stilovima života, čovječanstvo već tisućama godina obolijeva od sepse. U početku se na nju gledalo kao na neizbježan ishod teških bolesti, bez mogućnosti izlječenja. Taj se pristup promijenio tek u 20. stoljeću zahvaljujući eksponencijalnom napretku dijagnostičkih metoda i terapije. Povijesno niska javna i profesionalna svijest o sepsi dovela je do toga da je dugo bila "tihi ubojica". Moderna medicina nastoji raznim mjerama spriječiti nastanak infekcija i provesti liječenje odgovarajućom terapijom. Usprkos tome mikroorganizmi drže korak s čovjekom i jednostavnim, a brzim prilagodbama uspjeli su razviti značajnu otpornost na antibiotike. Antimikrobna rezistencija jedan je od vodećih problema današnje medicine. U ovom su radu prikazane značajne prekretnice u povijesti septičnih stanja i evolucija prema postantibiotskoj eri. Brz napredak u dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima baca novo svjetlo na prirodu sepse, ali u praksi još uvijek čini vrlo malo za oboljele. Sveobuhvatan po-

* Katedra za mikrobiologiju i parazitologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek, Hrvatska. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9890-2755>.

** Služba za kliničku mikrobiologiju Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Osijek, Hrvatska. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9890-2755>.

*** Zavod za kliničku mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, Osijek, Hrvatska. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0692-5437>.

Adresa za korespondenciju: Dinko Paulić, Služba za kliničku mikrobiologiju, Nastavni zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Franje Krežme 1, 31000 Osijek. E-pošta: dinkopaulic@gmail.com.

gled u prošlost mogao bi pomoći u pronalaženju odgovora na još uvijek neriješena pitanja vezana uz ovu bolest.

Ključne riječi: sepsa, zarazne bolesti, bakterijska rezistencija

UVOD

Mikroorganizmi prate čovjeka cijeli život, od rođenja do smrti. Najčešće samo kao komenzali u simbiozi, formirajući jedan od najintragantnijih istraživačkih fenomena današnjice – mikrobiom čovjeka. Međutim, mikroorganizmi su katkad glavni uzročnici bolesti. Sepsa se tijekom povijesti percipirala različito, ovisno o aktualnim mogućnostima shvaćanja bolesti, ali je gotovo uvijek bila obilježena smrtnim ishodom (Geroulanos & Douka, 2007). Pojam sepsa stoljećima se upotrebljavao za opisivanje kritične bolesti koja je posljedica infekcije, ali napretkom znanosti mijenjale su se definicije i koncept nastanka (Bone i ostali, 1992; Levy i sur., 2003; Marshall, 1999). Unatoč nevjerojatnom kliničkom, tehnološkom i molekularnom napretku u definiranju patofiziologije infekcije, učestalost i smrtnost sepse još su uvijek visoki (Annane i sur., 2005). Pojavom antibiotika činilo se da je otkrivena univerzalna terapija za sepsu i očekivalo se da zarazne bolesti postanu prošlost suvremenog čovjeka, ali mikroorganizmi se nisu tako lako predali (Gradmann, 2018). Posljednjih tridesetak godina razvoj znanosti usmjerio je istraživanja na imunološku podlogu sepse, identifikaciju medijatora upalne kaskade i alternativne, katkad kontroverzne metode terapije. Svaka nova studija preispituje aktualna shvaćanja i usmjerava na reviziju strategija liječenja (Baron i ostali, 2006), istodobno stvarajući niz nedoumica zbog kojih preporuke ostaju na razini iskustva struke (Cao i sur., 2023). Jesu li kontinuirane izmjene u definiciji sepse odgovorne za otežano i dosljedno prepoznavanje septičnih stanja? Povijest jest učiteljica života, ali utječu li davne zablude na naše razumijevanje bolesti i možemo li iz prošlosti još ponešto naučiti?

POVIJEST SEPSE

Pojam sepse (grč. truljenje) uveo je Hipokrat, a označavao je proces raspadanja ili razgradnje organske tvari (Majno, 1991). Sam naziv “sepsa” potječe od grčke riječi “sepo”, a u medicinskom kontekstu prvi put se spominje u Homorovim pjesmama prije više od 2700 godina (Funk i sur., 2009). Stari Grci vjerovali su da je ovaj proces jedan od oblika biološke razgradnje koja se može dogoditi u tijelu kao posljedica potencijalno opasnih procesa u debelom crijevu. Herodot je izvijestio da su se stari Egipćani koristili klistirom tri puta mjesečno kako bi se očistili od opasnih toksičnih tvari u probavnom sustavu. Aristotel, a poslije i Rimljani, pretpostavljao je da u močvarama proces sepse rezultira stvaranjem

nevidljivih živih bića koja su izlazila u trulim isparinama nazvanim *miasmata* (slika 1.) (Last, 2007).



Slika 1. *Vibrio cholerae* u formi mijazme, Robert Seymour (1831.)

Tako je stoljećima postojao koncept spontanog nastajanja sićušnih opasnih životinja, a rane javnozdravstvene inicijative u rimskim gradovima bile su usmjerene na eliminaciju tih navodnih smrtonosnih močvara (Vitruvius, 1999). Tek je u 17. stoljeću kontrolirani eksperiment Francesca Redija s truljenjem mesa počeo pobijati koncept spontane generacije (Parke, 2014). Redi je zaključio da pokvareno meso privlači muhe čija položena jaja proizvedu crve. Dok je taj eksperiment bio uvjerljiv, malo poslije razvoj mikroskopa potvrdio je prisutnost jednostavnih sitnih bića, što je dovelo do povratka na teoriju spontanog nastajanja kao modela objašnjenja za sepsu – modela koji je opstajao još gotovo dvjesto godina (slika 2.) (Dick, 1851).



Slika 2. Prvi pogled u mikrosvemir, *Monster Soup*, William Heath (1828.)

Neovisno o uzroku, klinička stanja sepse oduvijek su imala obilježja teške bolesti (Geroulanos & Douka, 2007). U 11. stoljeću Avicena je upotrebljavao izraz „krvna trulež“ za bolesti povezane s teškim gnojnim procesima (Rittirsch i sur, 2008). Iako je toksemija već bila primijećena, tek u 19. stoljeću za to je stanje korišten poseban izraz – sepsa (Geroulanos & Douka, 2007). Od Ignaza Semmelweisa preko pokusa Pasteura, Kocha i Listera do zaključaka Williama Oslera utemeljeni su postulati nastanka i prijenosa zaraznih bolesti te mikrobiologije (De Costa, 2002). Do kraja 19. stoljeća široko se vjerovalo da mikroorganizmi proizvode tvari koje mogu ozlijediti domaćina, a topljivi toksini oslobođeni tijekom infekcije uzrokuju groznicu i šok, uobičajene kod fatalnih stanja (Hernandez Botero & Florian Perez, 2012). Izraz „septikemija“, odnosno „trovanje krvi“ odnosio se na mikroorganizme ili njihove toksine u krvnoj struji (Funk i sur, 2009). Osobe bez formalne medicinske edukacije i danas smatraju da je sepsa stanje trovanja krvi.

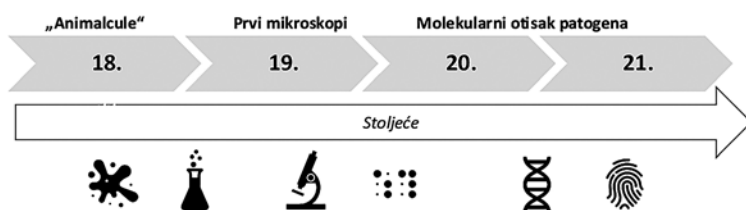
PRVI POKUŠAJI BORBE PROTIV INFEKCIJA

Nakon otkrića mikroorganizama slijedili su izumi dezinfekcijskih sredstava. Prvi pripravak korišten za ispiranje rana bila je sumporna kiselina. Potom se alkemičar Johann Rudolf Glauber dosjetio da bi agresivnost kiseline mogla biti ublažena zagrijavanjem uz dodavanje kuhinjske soli. Iz takve otopine izlaze su pare klorovodika, a nakon hlađenja ostao bi prah natrijevog sulfata. Ta sol, Glauberova sol, postala je lijek za sve bolesti. Najboljom se pokazala za čišćenje crijeva, što je u to vrijeme bila najčešća terapija za sve bolesti (Martini i Albert, 2015).

Klinički ishodi septičnih stanja počeli su se znatnije mijenjati tek otkrićem antibiotika, zadnjih stotinu godina (Gradmann, 2018). Razvoj antibiotika nedvojbeno je uz cjepiva najveće postignuće moderne medicine (Opal, 2010). Vrlo brzo, pretjerana i nepotrebna uporaba antimikrobne terapije, (ne)očekivano, dovela je do pojave otpornih mikroorganizama. Postoji li dodatan razlog za mutacije mikroorganizama osim pukog preživljavanja (Schofield, 2018)? Mogu li antimikrobni pripravci služiti i kao hrana mikrobima? *Baudoinia compniacensis* odavno je poznat mikroorganizam koji se hrani molekulama etanola u zraku. Prva ozbiljna istraživanja provedena su krajem 19. stoljeća u Cognacu, Francuska, gdje su naslage ove gljive postajale ozbiljan problem na skladištima alkoholnih pića, ali i okolnim stambenim objektima. Atmosfera oko destilerija prepuna alkoholnih isparina, dovela je do spoznaje efekta poznatog kao *pir anđela*, ideje koja slikovito objašnjava nevidljiv nestanak tekućine iz bačvi alkoholnih pića (Ewaze i sur., 2007). Suvremena znanost rasplinula je takva vjerovanja detaljno opisujući ulogu etanola u metabolizmu ove plijesni (Ewaze i sur., 2008).

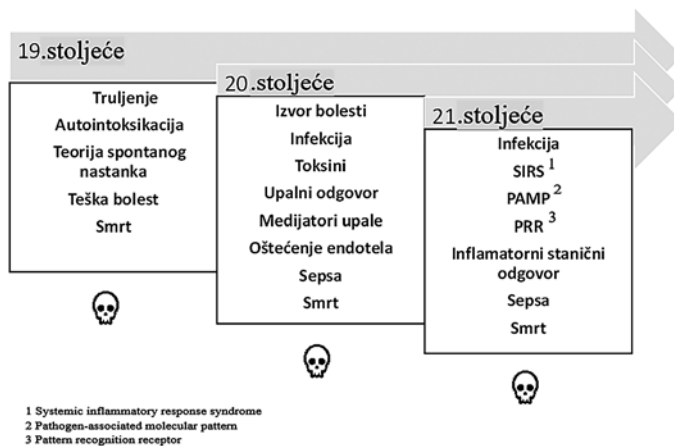
REZULTAT SRAZA ČOVJEKA I MIKROORGANIZAMA

Pogled kroz lupu najnovijeg doba usmjeren je na antimikrobnu rezistenciju jer je otpornost bakterija na antibiotike postala jedan od najvećih problema suvremene medicine. Alternativne terapije korištene su za liječenje infekcija od davnina, ali nijedna nije tako sigurna i učinkovita kao moderna antimikrobna terapija (Funk i sur., 2009). Ne završava svaki prodor mikroorganizama u krv sepsom. Često se (tranzitorna) bakterijemija nađe i u asimptomatskih ljudi (Spitzer, 2019). Možemo li preživjeti bez antibiotika (Cohen, 2009)? Imunološki sustav također ima ulogu u eradikaciji mikroorganizama (D. A. Smith i Nehring, 2023). Katkad i pretjeranu. Ali mogućnost povratka u predantibiotsko doba danas je potencijalna stvarnost. Koliko je „kriv“ čovjek, a koliko mikroorganizmi? Danas je sepsa rijetko uzrokovana visokovirulentnim striktnim patogenima. U većini slučajeva, mikrobiološki je uzrok sepse naša vlastita mikrobiota ili mikrobiota bolničkog okoliša (Rózsa i ostali, 2017), a često uzročnik ostaje i nepoznat (Ling i sur., 2022). Znači li to da je sepsa rezervirana samo za bolničke pacijente i one s narušenom obranom? Autori nekih istraživanja sugeriraju da sepsu mogu pokrenuti neutralni članovi mikrobioma, što ne mora uvijek biti slučajna nuspojava propadanja imunološkog sustava domaćina. Umjesto toga, to je često adaptivni odgovor mikroorganizama na iznenađan pad šansi za preživljavanje domaćina (Rózsa i sur., 2017). Koji je omjer koristi i štete u febrilitetu i oluji medijatora upalne reakcije? Prema nekim tumačenjima, mikroorganizmi koji izazivaju sepsu imaju koristi od monopoliziranja budućeg leša, korištenja njegove biomase kao podloge, a potom i kao transportnog medija do tla ili vode kako bi uspostavili međusobne odnose s novim pojedincima (Hyde i sur., 2013). Je li evolucijom mikroorganizama došlo i do evolucije sepse? Mislimo da nije, ali je došlo do evolucije naših shvaćanja, zbog čega je definicija sepse opetovano mijenjana. Prošlo je stoljeće, osim suvremene terapije, proizvelo nevjerojatnu eksploziju znanja u patobiologiji sepse (Baron i sur., 2006). U usporedbi s više od dvije tisuće godina vjerovanja u teoriju spontanog nastajanja, u posljednjih stotinu godina napredovali smo od usvajanja teorije klice do ocrtavanja molekularnih puteva odnosa domaćin-patogen (slika 3.).



Slika 3. Mikrobiologija sepse – od mikroskopa niske rezolucije do analize genoma.

U posljednjih trideset godina postignut je značajan napredak u karakterizaciji kritične uloge domaćina i njegove interakcije s patogenom u sepsi (Marshall, 1999). Došlo je do velikog napretka u našem razumijevanju molekularne signalizacije, molekularnih obrazaca mikroorganizama (*PAMP*¹, *DAMP*²), Toll-like receptora, proteina za prepoznavanje sastavnih dijelova mikroorganizama (Poltorak i sur. 1998). Kontinuirano se pojavljuju dodatne informacije o novim signalnim putevima u upali, kojima se mijenja regulacija gena, funkcija mitohondrija i mikrocirkulacija (Annane i sur., 2005; Riedemann i sur., 2003; Rivers, 2005). Igra li epigenetika ulogu u konfliktu imunosnog sustava i patogena? Suvremena medicina danas mnoge patofiziološke procese objašnjava epigenetskim razlikama među ljudima (Woo & Alenghat, 2022). Unatoč takvim otkrićima, naša trenutačna definicija sepse ostaje nevjerojatno slična onoj iz vremena Williama Oslera, a postignut je mali napredak u učinkovitoj i ciljanoj terapiji (Baron i sur., 2006). Još uvijek postavljamo ista pitanja o sepsi kao i prije stotinu godina, ali odgovori se mijenjaju i donose neke nove zaključke (slika 4.) (Bone, 1996; Marshall, 1999; Vincent, 2022).



Slika 4. Etiologija sepse: od sindroma truljenja do sindroma endotelne disfunkcije, uz istu posljedicu.

PROKARIOTI UZVRAĆAJU UDARAC

Čitajući o brojnim neuspješnim kliničkim ispitivanjima devedesetih godina prošlog stoljeća i otkrivanju sve složenijih molekularnih puteva, intenzivist dr. Ro-

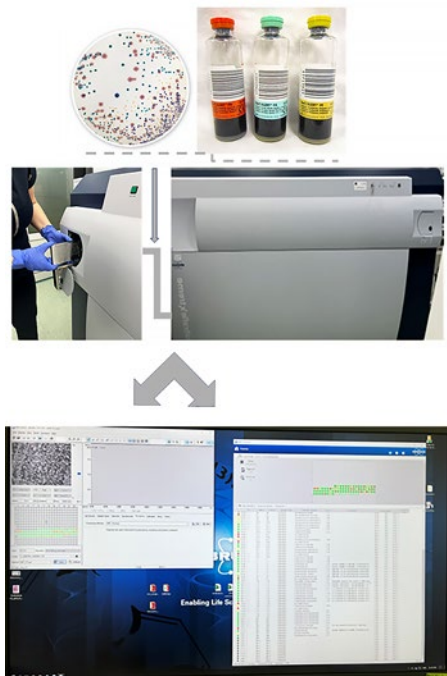
¹ Pathogen-associated molecular pattern

² Damage-associated molecular pattern

ger Bone je, ne tako davne 1996., napisao: „Trebali bismo provoditi više vremena učeći kako postaviti točnu dijagnozu, a manje vremena tražeći čarobni metak ” (Opal, 2010).

Čini se da ni nakon gotovo četvrt stoljeća istina nije daleko od toga. Hoće li evolucija mikroorganizama zaustaviti evoluciju čovjeka? Tijek vremena nemoguće je usporiti, a na čovjeku je, kao i na mikroorganizmima, da se prilagodi nadolazećim promjenama (Sepsis, 2020). Možemo li držati korak s mikroorganizmima ili smo zakasnili? Renesansa rezistentnih sojeva već je tu, arsenal oružja za borbu je ograničen, a čovjeku shodno tome preostaje da ih zaustavi i ograniči u širenju. Kada dođemo do kraja, trebamo li se vratiti na početak? U nedostatku novih antimikrobnih supstancija, čovjek se ponovno okreće prirodi kao izvoru istraživanja za prevenciju i liječenje infekcija (Dhyani i sur., 2022). Napredak tehnologije i dostupnost dijagnostike zasigurno će olakšati našu prilagodbu u vremenima pred nama, ali put od znanstvenog otkrića i nove spoznaje, do primjene u stručnoj praksi, odnosno konačnoj koristi za oboljele je dug, a vrijeme nikada ne radi u korist septičnih bolesnika. Stoga se kliničari moraju pouzdati u prevenciju sepse onoliko koliko je moguće. Što to znači? Je li moguće štedjeti na antibioticima, a liječiti sepsu? Naizgled, riječ je o dijametralno suprotnim ciljevima, pri čemu ostvarivanje jednoga znači neuspjeh drugoga. Programi upravljanja antibioticima, naime, spadaju u sferu prevencije. Može li se istodobno ostvariti oboje? Znanstvenici kažu da o sepsi i upravljanju antibioticima ne možemo raspravljati odvojeno i treba ih prikazati kao dvije strane iste medalje (Fitzpatrick i sur., 2019). Prvi je korak u liječenju sepse prepoznavanje bolesnika sa sepsom, što je samo po sebi izazovno. Sepsa je subjektivna i klinička, a ne laboratorijska dijagnoza te prepoznavanje može biti teško, osobito rano u prezentaciji, kada su simptomi nespecifični i čekaju se rezultati dijagnostičkih testova (Gul i sur., 2017). To znači da kliničari moraju djelovati prije nego što rezultati analiza budu dostupni. Danas se liječnici masovno oslanjaju na tehnologiju i rezultate traženih pretraga. Katkad se liječe nalazi, a katkad i bolesnici. Čini se da koliko god nam je tehnološki napredak u medicini olakšao put od radne dijagnoze do liječenja, utoliko nam je zamaglio pogled na konkretan problem bolesnika. To posebno dolazi do izražaja kod pacijenata s brojnim pratećim bolestima, pri čemu svaki sudionik liječenja gleda samo svoj dio slagalice, a nitko ne interpretira ukupnu sliku. Životni vijek se produljuje, liječenje kroničnih bolesti sve je uspješnije, ali cijena sepse se uglavnom i dalje plaća životom (Rudd i sur., 2020). Današnjim pristupom i novim metodama dijagnostike često dobijemo (ne)očekivane rezultate (Eckhardt i sur., 2020; Mabe & Vos, 1997). U vremenima kada nam tehnološke mogućnosti pružaju više informacija nego što možemo apsorbirati aktualnim znanjem, možemo li zadržati objektivnost? U vrlo bliskoj budućnosti nove će tehnologije omogućiti dijagno-

sticiranje sepse u stvarnom vremenu i neposrednoj blizini pacijenta uz istodobnu identifikaciju antimikrobne rezistencije, što će zasigurno smanjiti nesigurnosti i olakšati donošenje empirijskih odluka (slika 5.).



Slika 5. Suvremeni pogled u mikrosvemir

ZAKLJUČAK

Povijest sepse pokazuje dugačak put od praznovjerja do znanstvenog razumijevanja, s ključnim prekretnicama u higijeni, mikrobiologiji i razvoju antimikrobnih lijekova. Iako smo prešli dug put, borba protiv sepse i dalje traje, s fokusom na ranu dijagnozu, brzu intervenciju i bolju prevenciju. Kao civilizacija dosegнули smo enormno puno razvojem znanosti i tehnologije, a mikroorganizmi su i dalje uz čovjeka, svjedoci i uzročnici zdravlja, odnosno bolesti, evolucijski minimalno izmijenjeni, ali nikada spremniji za vlastiti opstanak. Uza svu tehnološku pomoć, konačna interpretacija rezultata i daljnjih istraživanja zahtijeva multidisciplinarnu suradnju kroz zajedničke napore kliničara, mikrobiologa, tima za upravljanje antibioticima i znanstvenika-istraživača. Koliko ćemo biti uspješni u tome vrijeme će pokazati jer čini se da više nego ikada vrijedi izreka da *živimo u trenutku u kojem je promjena tako ubrzana da počinjemo vidjeti sadašnjost tek kada počne iščezavati.*

LITERATURA

1. Last, J. M. (2007). *A Dictionary of Public Health* (1. izd.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acref/9780195160901.001.0001>
2. Annane, D., Bellissant, E., & Cavaillon, J.-M. (2005). Septic shock. *Lancet (London, England)*, 365(9453), 63–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8)
3. Baron, R. M., Baron, M. J., & Perrella, M. A. (2006). Pathobiology of Sepsis: Are We Still Asking the Same Questions? *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 34(2), 129–134. <https://doi.org/10.1165/rcmb.F308>
4. Bone, R. C. (1996). Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS: *Critical Care Medicine*, 24(7), 1125–1128. <https://doi.org/10.1097/00003246-199607000-00010>
5. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
6. Cao, M., Wang, G., & Xie, J. (2023). Immune dysregulation in sepsis: Experiences, lessons and perspectives. *Cell Death Discovery*, 9(1), 465. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01766-7>
7. Cohen, J. (2009). Non-antibiotic strategies for sepsis. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(4), 302–307. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02753.x>
8. De Costa, C. M. (2002). “The contagiousness of childbed fever”: A short history of puerperal sepsis and its treatment. *Medical Journal of Australia*, 177(11), 668–671. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2002.tb05004.x>
9. Dhyani, A., Repetto, T., Bartikofsky, D., Mirabelli, C., Gao, Z., Snyder, S. A., Snyder, C., Mehta, G., Wobus, C. E., VanEpps, J. S., & Tuteja, A. (2022). Surfaces with instant and persistent antimicrobial efficacy against bacteria and SARS-CoV-2. *Matter*, 5(11), 4076–4091. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2022.08.018>
10. Dick, T. (1851). *The telescope and microscope*. American Sunday School Union; Religious Tract Society Philadelphia, London; WorldCat.
11. Eckhardt, M., Hultquist, J. F., Kaake, R. M., Hüttenhain, R., & Krogan, N. J. (2020). A systems approach to infectious disease. *Nature Reviews Genetics*, 21(6), 339–354. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0212-5>
12. Ewaze, J. O., Summerbell, R. C., & Scott, J. A. (2007). Physiological studies of the warehouse staining fungus, *Baudoinia compniacensis*. *Mycological Research*, 111(12), 1422–1430. <https://doi.org/10.1016/j.mycres.2007.09.010>
13. Ewaze, J. O., Summerbell, R. C., & Scott, J. A. (2008). Ethanol physiology in the warehouse-staining fungus, *Baudoinia compniacensis*. *Mycological Research*, 112(11), 1373–1380. <https://doi.org/10.1016/j.mycres.2008.05.003>
14. Fitzpatrick, F., Tarrant, C., Hamilton, V., Kiernan, F. M., Jenkins, D., & Krockow, E. M. (2019). Sepsis and antimicrobial stewardship: Two sides of the same coin. *BMJ Quality & Safety*, 28(9), 758–761. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2019-009445>
15. Funk, D. J., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2009). Sepsis and Septic Shock: A History. *Critical Care Clinics*, 25(1), 83–101. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.003>

16. Geroulanos, S., & Douka, E. (2007). Historical perspective of the word „sepsis“. *Intensive care medicine*, 32, 2077. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0392-2>
17. Gradmann, C. (2018). From lighthouse to hothouse: Hospital hygiene, antibiotics and the evolution of infectious disease, 1950–1990. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 40(1), 8. <https://doi.org/10.1007/s40656-017-0176-8>
18. Gul, F., Arslantas, M. K., Cinel, I., & Kumar, A. (2017). Changing Definitions of Sepsis. *Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation*, 45(3), 129–138. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2017.93753>
19. Hernandez Botero, J. S., & Florian Perez, M. C. (2012). The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. U L. Azevedo (Ur.), *Sepsis—An Ongoing and Significant Challenge*. InTech. <https://doi.org/10.5772/51484>
20. Hyde, E. R., Haarmann, D. P., Lynne, A. M., Bucheli, S. R., & Petrosino, J. F. (2013). The Living Dead: Bacterial Community Structure of a Cadaver at the Onset and End of the Bloat Stage of Decomposition. *PLoS ONE*, 8(10), e77733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077733>
21. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
22. Ling, L., Mui, O. O. Y., Laupland, K. B., Lefrant, J. Y., Roberts, J. A., Gopalan, P. D., Lipman, J., Joynt, G. M., & CaBoOM investigators (2022). Scoping review on diagnostic criteria and investigative approach in sepsis of unknown origin in critically ill patients. *Journal of intensive care*, 10(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00633-4>
23. Mabey, D., & Vos, T. (1997). Syndromic approaches to disease management. *The Lancet*, 349, S26–S28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)90085-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)90085-4)
24. Majno, G. (1991). The Ancient Riddle of Formula (Sepsis). *Journal of Infectious Diseases*, 163(5), 937–945. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.5.937>
25. Marshall, J. C. (1999). Rethinking Sepsis: From Concepts to Syndromes to Diseases. *Sepsis*, 3(1), 5–10. <https://doi.org/10.1023/A:1009830809222>
26. Martini, Albert. (2015). *The Renaissance of Science: The Story of the Cell and Biology*.
27. Opal, S. M. (2010). A Brief History of Microbiology and Immunology. U A. W. Artenstein (Ur.), *Vaccines: A Biography* (str. 31–56). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1108-7_3
28. Parke, E. C. (2014). Flies from meat and wasps from trees: Reevaluating Francesco Redi's spontaneous generation experiments. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 45, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.12.005>
29. Poltorak, A., He, X., Smirnova, I., Liu, M.-Y., Huffel, C. V., Du, X., Birdwell, D., Alejos, E., Silva, M., Galanos, C., Freudenberg, M., Ricciardi-Castagnoli, P., Layton, B., & Beutler, B. (1998). Defective LPS Signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr Mice: Mutations in *Tlr4* Gene. *Science*, 282(5396), 2085–2088. <https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2085>
30. Riedemann, N. C., Guo, R.-F., & Ward, P. A. (2003). Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nature Medicine*, 9(5), 517–524. <https://doi.org/10.1038/nm0503-517>

31. Rittirsch, D., Flierl, M. A., & Ward, P. A. (2008). Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Reviews Immunology*, 8(10), 776–787. <https://doi.org/10.1038/nri2402>
32. Rivers, E. P. (2005). Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: Taking advantage of a window of opportunity. *Canadian Medical Association Journal*, 173(9), 1054–1065. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050632>
33. Rózsa, L., Apari, P., Sulyok, M., Tappe, D., Bodó, I., Hardi, R., & Müller, V. (2017). The evolutionary logic of sepsis. *Infection, Genetics and Evolution*, 55, 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.09.006>
34. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
35. Schofield, C. J. (2018). Antibiotics as food for bacteria. *Nature Microbiology*, 3(7), 752–753. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0181-z>
36. Sepsis: An Evolutionary Perspective (Sepsis through the Eyes of a Microbe vs Clinical Sepsis through the Eyes of an Intensivist). (2020). *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 24(12), 1165–1168. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23670>
37. Smith, D. A., & Nehring, S. M. (2023). Bacteremia. U *StatPearls*. StatPearls Publishing.
38. Smith, K. P., Wang, H., Durant, T. J. S., Mathison, B. A., Sharp, S. E., Kirby, J. E., Long, S. W., & Rhoads, D. D. (2020). Applications of Artificial Intelligence in Clinical Microbiology Diagnostic Testing. *Clinical Microbiology Newsletter*, 42(8), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2020.03.006>
39. Spitzer, E. D. (2019). Infectious Diseases. U M. Laposata (Ur.), *Laposata's Laboratory Medicine: Diagnosis of Disease in the Clinical Laboratory*, 3e (1–Book, Section). McGraw-Hill Education. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1158020493
40. Vincent, J.-L. (2022). Evolution of the Concept of Sepsis. *Antibiotics*, 11(11), 1581. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111581>
41. Vitruvius. (1999). *Vitruvius: „Ten Books on Architecture“* (I. D. Rowland & T. N. Howe, Ur.; 1. izd.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511840951>
42. Woo, V., & Alenghat, T. (2022). Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes*, 14(1), 2022407. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2022407>

SUMMARY

The term sepsis is deeply rooted in modern medicine, yet the concept itself dates back far into history. For centuries, it has served as an inspiration across various art forms, which have faithfully depicted its severity, the accompanying fear, and its high mortality rate. Despite vastly different lifestyles, humanity has endured sepsis for thousands of years. Initially, it was viewed as an inevitable and incurable outcome of serious diseases. This perspective shifted significantly in the 20th century due to exponential advancements in diagnostic methods and therapies. Historically low public and professional awareness allowed sepsis to remain a “silent killer” for a long time. While modern medicine now employs vario-

us measures to prevent and treat infections, microorganisms continue to adapt alongside humans. Through simple genetic changes, they have developed significant antibiotic resistance, which is one of the leading challenges in contemporary medicine. This paper outlines significant milestones in the history of septic conditions and the evolution toward the post-antibiotic era. Rapid progress in diagnostic and therapeutic possibilities offers new insights into the nature of sepsis; however, in practice, these advancements often provide little benefit for the afflicted. A comprehensive examination of the past could help uncover answers to the questions that still surround this condition.

Keywords: *sepsis, infectious diseases, bacterial resistance*