

# Učestalost i okolnosti nastanka sepse u bolesnika hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja

---

**Buljan, Domagoj**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:783850>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Domagoj Buljan**

**UČESTALOST I OKOLNOSTI  
NASTANKA SEPSE U BOLESNIKA  
HOSPITALIZIRANIH U JEDINICI  
INTENZIVNOG LIJEČENJA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Domagoj Buljan**

**UČESTALOST I OKOLNOSTI  
NASTANKA SEPSE U BOLESNIKA  
HOSPITALIZIRANIH U JEDINICI  
INTENZIVNOG LIJEČENJA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

Rad je ostvaren u: Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KBC-a  
Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Dubravka Ivić, dr. med.

Rad ima 39 listova i 27 tablica.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Prijašnje definicije sepse .....	1
1.2. Nova definicija sepse.....	2
1.3. Septički šok.....	4
1.4. Smjernice za liječenje sepse i septičkog šoka .....	5
2. HIPOTEZA .....	7
3. CILJEVI .....	8
4. ISPITANICI I METODE .....	9
4.1. Ustroj studije.....	9
4.2. Ispitanici .....	9
4.3. Metode .....	9
4.4. Statističke metode.....	9
5. REZULTATI.....	11
5.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	11
5.2. Obilježja ispitanika prema kriterijima nove definicije sepse.....	19
6. RASPRAVA.....	27
6.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	27
6.2. Obilježja ispitanika prema kriterijima nove definicije sepse.....	29
7. ZAKLJUČAK .....	33
8. SAŽETAK.....	34
9. SUMMARY .....	35
10. LITERATURA.....	36
11. ŽIVOTOPIS .....	39

## POPIS KRATICA

SIRS	sindrom sistemskog upalnog odgovora (engl. <i>systemic inflammatory response syndrome</i> )
SOFA	engl. <i>Sequentia, Sepsis-related, Organ Failure Assessment</i>
qSOFA	engl. <i>quick SOFA</i>
SAPS II	engl. <i>Simplified Acute Physiology Score</i>
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
CVK	centralni venski kateter
MRSA	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
MRKNS	meticilin rezistentni koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i>
VRE	vankomicin rezistentni <i>Enterococcus</i>
ESBL	engl. <i>Extended-spectrum beta-lactamases</i>
SSC	engl. <i>Surviving sepsis campaign</i>

## 1. UVOD

Sepsa je često neposredni uzrok smrtnog ishoda kritično oboljelih pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Donedavno je definirana kao klinički sindrom koji se očituje sustavnim upalnim odgovorom (SIRS, prema engl. *systemic inflammatory response syndrome*) na infekciju. Ne postoje određeni klinički, slikovni ili biokemijski markeri koji bi ukazivali na to stanje. Nespecifičnost znakova SIRS-a na kojima se temeljila dosadašnja definicija sepse razlogom je značajnog raskoraka u prikazima učestalosti i smrtnosti sepse u epidemiološkim studijama. Nedavno osmišljena nova definicija, koja naglašava neodgovarajući domaćinov odgovor na infekciju, omogućuje lakše prepoznavanje sepse u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U uvodnom dijelu ovog rada bit će opisana dosadašnja i nova definicija sepse te nova definicija septičkog šoka uz kratak prikaz prvotnih i obnovljenih smjernica za prepoznavanje i liječenje tih stanja.

### 1.1. Prijašnje definicije sepse

Liječnici su poznavali klinički sindrom sepse još u vrijeme Hipokrata i Galena. Diljem svijeta u jedinicama intenzivnog liječenja, hitnim prijemima i ordinacijama opće medicine svakodnevno se sumnja na sepsu ili se utvrđuje dijagnoza sepse na temelju dogovorenih i definiranih kriterija septičkog sindroma (1). Prva definicija sepse bila je rezultat dogovora među svjetskim stručnjacima iz područja intenzivne medicine, a smišljena je 1992. godine. Dijagnoza sepse temeljila se na postojanju sumnje na infekciju te kliničkog ili mikrobiološkog dokaza infekcije uz prisutnost barem dvaju od četiriju kriterija sustavnog upalnog odgovora (SIRS) (2). Dogovoreni su sljedeći kriteriji SIRS-a: tjelesna temperatura iznad 38 °C ili ispod 36 °C, frekvencija srca veća od 90 otkucaja u minuti, respiratorna frekvencija veća od 20 udaha u minuti ili vrijednost parcijalnog tlaka ugljikova dioksida ispod 4,3 kPa te neutrofilija iznad 12000/mm<sup>3</sup> ili neutropenija ispod 4000/mm<sup>3</sup> uz 10 % ili više nesegmentiranih neutrofila u perifernoj krvi (2). Iako je prva definicija sepse bila relativno „osjetljiva“ i omogućavala prepoznavanje septičnih bolesnika, nije bila dovoljno „specifična“ za razlučivanje oboljelih od sepse od onih bolesnika kod kojih upalno stanje nije bilo izazvano infekcijom. Zbog toga je 2001. godine definicija sepse nadopunjena proširenom listom kliničkih i laboratorijskih pokazatelja koji su kliničarima olakšavali postavljanje dijagnoze sepse (3). Prema toj definiciji, septični su bolesnici grupirani prema težini kliničkog stanja. Sepsa se klasificira

kao klinički sindrom koji se po izraženosti simptoma i znakova kreće od septikemije do teške sepse praćene zatajenjem funkcije vitalnih organa i septičkog šoka kao najtežeg oblika sepse, kod kojeg je dominantan znak duboka hipotenzija (3). Uvođenjem obnovljene definicije još uvijek nije bio razriješen problem „specifičnosti“, ali se značajno povećala incidencija sepse i septičkog šoka. Djelomičan razlog tome leži u znatno većem broju pacijenata s brojnim pridruženim bolestima, većem udjelu onih koji su imunokompromitirani, ali isto tako i u nedovoljnoj specifičnosti same definicije po kojoj se u skupinu oboljelih od sepse svrstavaju i oni bolesnici kod kojih se radi o nekomplikiranoj infekciji ili tek nešto težoj prehladi (4, 5). S druge strane, služeći se tim smjernicama, dobiva se dovoljno vremena za pravodobno prepoznavanje sepse i rano uključivanje valjane terapije, što je od iznimne važnosti u prevenciji progresije tog stanja u tešku sepsu, a osobito u septički šok, koji je praćen znatno većom stopom smrtnosti (6). Sljedeća nadopuna smjernica za liječenje sepse i septičkog šoka izvršena je 2012. godine te izdana u *Intensive Care Med*, časopisu Europskog društva intenzivne medicine, a istodobno i u časopisu *Critical Care Medicine* koji je oglasilo Američko društvo intenzivne medicine (7). Najnovija obnova tih smjernica izvršena je 2016. godine (8). Zbog već spomenute nedovoljne specifičnosti postojeće („stare“) definicije sepse, javila se potreba za sastavljanjem nove definicije koja bi bila specifičnija od prethodne te omogućavala lakše prepoznavanje sepse u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

## 1.2. Nova definicija sepse

Članovi Europskog društva za intenzivnu medicinu sastali su se 2014. godine i formirali radnu skupinu nekolicine intenzivista, infektologa, kirurga i specijalista pulmologije s ciljem unapređenja stare definicije sepse uključujući i kliničke kriterije na temelju kojih bi se postavljala dijagnoza sepse. Rezultati postignutog dogovora objavljeni su 2016. godine u časopisu JAMA (9).

Prema novoj definiciji sepsa je životno ugrožavajuće zatajenje organa i organskih sustava nastalo zbog neodgovarajućeg odgovora domaćina na infekciju. Ta definicija poglavito se bazira na patobiologiji i patofiziologiji domaćinova odgovora na infekciju, koji je opisan kao „nehomeostatski“, dok su kriteriji SIRS-a napušteni (9). Potonji su, kako je već istaknuto, korisni u dokazivanju prisutnosti opće upalne reakcije na mikrobnu invaziju te mogu biti dobar vodič koji kliničaru olakšava prepoznavanje infekcije, ali ne mogu poslužiti u procjeni funkcije organa i predviđanju ishoda liječenja septičnih bolesnika (10). Spomenuti su



kriteriji ujedno i vrlo nespecifični za sepsu pa se to pokušalo nadomjestiti prijedlogom nove definicije sepse (11). Budući da je poremećaj funkcije organa prema novoj definiciji sepse klinički najznačajnije obilježje tog stanja, svaki novonastali i neobjašnjiv poremećaj funkcije vitalnih organa kod bolesnika s poznatom infekcijom ili sumnjom na infekciju upućuje na sepsu. Većina laboratorijskih pokazatelja indikativna je za upalu, a neki od njih ukazuju na organsku disfunkciju.

Stupanj narušenosti organske funkcije moguće je procijeniti SOFA ocjenskom ljestvicom (SOFA, prema engl. *Sequentia, Sepsis-related, Organ Failure Assessment*) (12). Ta ljestvica sastoji se od šest dijelova (podljestvica), a svaki od njih predviđen je za procjenu funkcijskog statusa po jednog organskog sustava: respiratorni, kardiovaskularni, središnji živčani, hepatobilijarni, koagulacijski i renalni sustav. Stupanj poremećenosti funkcije pojedinog organskog sustava iskazuje se od 0 do 4 boda. Pritom 0 označava normalnu funkciju, a 4 teški stupanj zatajenja određenog organskog sustava. Ukupna vrijednost SOFA ljestvice (zbroj bodova) može se kretati od 0 do najviše 24 boda. Pogoršanje stanja septičnog bolesnika prema novoj definiciji sepse bila bi svaka novonastala (akutna) promjena u vrijednosti SOFA ljestvice za 2 ili više boda, što se odražava na povećanje stope smrtnosti od približno 10 % (9). Visina SOFA skora upućuje na težinu kliničkoga stanja (sepse) i pokazatelj je lošeg ishoda. Prema mišljenju nekih stručnjaka iz područja intenzivne medicine, jedan od nedostataka SOFA ljestvice jest njezina relativna složenost, odnosno potreba za izračunom i određivanjem laboratorijskih pokazatelja poput analize plinova u arterijskoj krvi (uključujući računanje PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> omjera), serumske koncentracije kreatinina, broja trombocita i koncentracije bilirubina. Oni su stoga priklonjeniji staroj definiciji sepse koja se zasniva na kriterijima SIRS-a. Rezultati studije provedene od siječnja 2008. godine do prosinca 2013. godine u jedinici intenzivnog liječenja u Pennsylvaniji kod pacijenata kod kojih je postojala sumnja na sepsu govore u prilog novoj definiciji sepse utemeljenoj na SOFA-i. Autori spomenutoga istraživanja smatraju kako je SOFA ljestvica značajno bolja u procjeni funkcije organa i predviđanju ishoda liječenja kod septičnih bolesnika u usporedbi s kriterijima SIRS-a (9, 13, 14). Međutim, njihovi se rezultati odnose isključivo na pacijente hospitalizirane u jedinici intenzivnog liječenja.

Nadalje, korištenje nove definicije u epidemiološkim istraživanjima vjerojatno bi utjecalo na rezultate (istraživanja) koji se odnose na prikaze incidencije sepse (15). Kritičari nove definicije smatraju da bi na taj način moglo doći do propusta, odnosno kašnjenja u postavljanju dijagnoze sepse, što bi moglo odgoditi liječenje bolesnika kod kojih bi rani početak liječenja spriječio daljnju progresiju bolesti. Spomenuti su kritičari mišljenja da do

kašnjenja u pravodobnom prepoznavanju sepse dolazi zbog toga jer se (prema novoj definiciji) gubi široki spektar stanja između nekomplicirane septikemije i teške sepse praćene poremećajem funkcije vitalnih organa. Prema novim kriterijima „teška sepsa“ u potpunosti je izjednačena sa „sepsom“ kao takvom (9, 14). Kako bi se izbjeglo kašnjenje i odgoda u početku liječenja kod bolesnika koji su smješteni izvan JIL-a (hospitalizirani na nekom od bolničkih odjela), osmišljena je nova pojednostavljena inačica SOFA ljestvice, tzv. qSOFA (engl. *quick* SOFA), koja omogućuje brzo prepoznavanje svih pacijenata izloženih mogućem riziku nastanka sepse. qSOFA ljestvicom procjenjuje se bolesnikov mentalni, kardiovaskularni i respiratorni status. Kriterij za hipotenziju jest sistolički tlak niži od 100 mmHg, a za tahipneju frekvencija disanja veća od 22 udaha u minuti (16). Rezultati se prikazuju od 0 do 3 boda. Već spomenuta studija, provedena u Pennsylvaniji, pokazala je da qSOFA ljestvica ima prednost u usporedbi s kriterijima SIRS-a u procjeni mortaliteta i funkcije organa i organskih sustava kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na infekciju, a nisu smješteni u jedinici intenzivnog liječenja (14). Prihvatanjem qSOFA ljestvice mogla bi se postaviti rana dijagnoza sepse te primjenom odgovarajućeg liječenja spriječiti progresija sepse u septički šok (9, 14).

### 1.3. Septički šok

Septički je šok ranije bio definiran kao stanje akutnog zatajenja cirkulacije koje je nastalo kao posljedica teške infekcije (3, 6, 7). U nastojanju što boljeg razumijevanja patobiologije i patofiziologije septičkog šoka i epidemioloških različitosti postavljeno je pitanje o valjanosti dosadašnje definicije tog stanja. Dosadašnja definicija septičkog šoka, kao jedan od glavnih i isključivih kriterija za utvrđivanje dijagnoze cirkulacijskog šoka u sklopu sepse, uključuje hipotenziju i zatajenje vaskularnog sustava. Kako se to pokazalo nedovoljnim, između 1992. i 2015. godine provedeno je više opažajnih studija s ciljem osmišljavanja prikladnije definicije septičkog šoka. Na sastanku članova Europskog društva za intenzivnu medicinu 2016. godine predložena je nova definicija tog stanja. Prema toj definiciji septički šok podvrsta je sepse, a očituje se cirkulatornom, staničnom i metaboličkom nestabilnošću koja je povezana s većim rizikom smrtnog ishoda negoli sama sepsa (13, 14). Odrasli pacijenti mogu biti klasificirani u skupinu onih s dijagnozom septičkog šoka ako zadovoljavaju sljedeće kriterije: hipotenzija koja zahtjeva vazopresorsku terapiju za održavanje srednjeg arterijskog tlaka od 65 mmHg ili većeg te razina serumskih laktata veća

od 2 mmol/L nakon odgovarajućeg zbrinjavanja hipovolemije (9). Nažalost, još uvijek nisu precizno definirani valjani kriteriji koji bi se mogli primijeniti kod djece. Nova definicija septičkog šoka naglašava važnost razlikovanja tog stanja (šoka) od drugih oblika cirkulacijskog šoka te ističe važnost staničnih i metaboličkih puteva uključenih u taj proces (5, 13).

#### 1.4. Smjernice za liječenje sepse i septičkog šoka

Unatoč znatnom napretku u razumijevanju patofiziologije i mogućnostima potpornoga liječenja, smrtnost od sepse i septičkog šoka i dalje je vrlo visoka. Procjenjuje se da umire svaki peti bolesnik kod kojeg je postavljena dijagnoza sepse. Smrtnost ostaje visoka i kod onih pacijenata kod kojih se primjenom postupaka intenzivnog liječenja postigne prolazno poboljšanje, a razlog tome najčešće su komplikacije povezane s postojećim bolestima ili nepovratno oštećenje funkcije nekog od vitalnih organa (4, 15, 17, 18, 19). Sepsa i septički šok prepoznati su kao važan javnozdravstveni problem, što je stručnjake iz područja intenzivne medicine potaknulo da osmisle smjernice kojima bi se kliničari mogli rukovoditi u liječenju septičnih bolesnika. Glavna je namjena tih smjernica definiranje kriterija za rano prepoznavanje sepse uz preporuke za provedbu pojedinih terapijskih postupaka s ciljem poboljšanja njihove učinkovitosti. Izvorne smjernice, za koje je uvriježena kratica SSC (engl. *Surviving sepsis campaign*), stvorene su 2004. godine, a obnovljene i dopunjene 2008. i 2012. godine (3, 6, 7). U obnovi smjernica korištena je *evidence-based* metodologija. Zadnja obnova i nadopuna SSC-a izvršena je 2016. godine (8). U nastavku teksta spominju se neke od novih preporuka.

Prema najnovijim smjernicama iz 2016. godine sepsa i septički šok hitna su stanja te liječenje i oživljavanje oboljelih valja započeti što ranije. Ako se radi o sepsi koja je praćena teškom hipotenzijom smjernice nalažu agresivnu volumnu nadoknadu (primjenu 30 ml/kg intravenske kristaloidne otopine unutar prva tri sata). Prije započinjanja antimikrobne terapije valja izvršiti odgovarajuće mikrobiološke pretrage (najmanje dva uzorka krvi za hemokulturu uključujući dva seta koji se odnose na aerobe i anaerobe). Ako nije poznat uzročnik, a sumnja se na sepsu ili septički šok, preporučuje se empirijska primjena jednog ili više antimikrobnih lijekova širokog spektra kako bi bili pokriveni svi mogući patogeni uzročnici, prije svega bakterije, a u određenim okolnostima i virusi ili gljive. Ako bolesnikovo kliničko stanje upućuje na septički šok, antimikrobne lijekove trebalo bi primijeniti unutar jednog sata od

identifikacije uzročnika. Ako se uz volumnu nadoknadu ne postigne hemodinamska stabilizacija potrebno je uključiti vazoaktivnu potporu. Preporučuje se noradrenalin kao vazopresor prvoga izbora. Izostane li očekivani terapijski učinak noradrenalina (ciljni srednji arterijski tlak od 65 mmHg ili više), može se primijeniti adrenalin ili kombinacija vazopresina i adrenalina ili samo vazopresin kako bi se smanjila doza noradrenalina. Dopamin se prema obnovljenim smjernicama može primijeniti kao dobra zamjena za noradrenalin, ali samo kod pacijenata s niskim rizikom za pojavu tahiaritmija. Kod bolesnika kod kojih je u sklopu sepse došlo do zatajenja disanja potrebno je primijeniti odgovarajuću strojnu potporu (disanja). Preporučuje se tzv. „protektivna ventilacija“, odnosno da ciljni udisajni volumen ne bude veći od 6 ml/kg (8).

Iako se prema mišljenju autora nove definicije sepse očekuje da će primjena predloženih kriterija (bez oslanjanja na znakove SIRS-a i podjele na sepsu, tešku sepsu i septički šok) pridonijeti lakšem prepoznavanju septičnog stanja, u svakodnevnoj praksi ta definicija nije široko prihvaćena. Kritičari nove definicije smatraju da bi se njezina valjanost mogla ocijeniti tek nakon provedbe prospektivnih usporednih ispitivanja u kojima bi ta definicija bila uspoređena s prijašnjim definicijama sepse (4, 5, 16, 19, 20). Svrha je ovog istraživanja utvrditi učestalost i okolnosti pojavljivanja sepse kod kritičnih bolesnika zbrinjavanih u jedinici intenzivnog liječenja s osvrtom na razlike učestalosti sepse ovisno o primijenjenim dijagnostičkim kriterijima.

## **2. HIPOTEZA**

Prisutnost infekcije i životno ugrožavajućeg poremećaja funkcije organa uslijed neodgovarajućeg odgovora na infekciju kriteriji su nove definicije sepse koja točnije opisuje to stanje od ranije definicije utemeljene na kriterijima SIRS-a. Nova definicija vjerojatno će olakšati prepoznavanje, procjenu težine i predviđanje mogućeg ishoda sepse.

### 3. CILJEVI

Ciljevi su istraživanja sljedeći:

1. Utvrditi učestalost i okolnosti nastanka sepse kod kritično oboljelih pacijenata zbrinjavanih u JIL-u.
2. Procijeniti težinu sepse na temelju stupnja poremećenosti funkcije vitalnih organa.
3. Utvrditi najvažnije čimbenike rizika odgovorne za nastanak sepse.
4. Prikazati ishode liječenja septičnih bolesnika.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna studija (21).

### **4.2. Ispitanici**

Ispitanici su odrasli bolesnici (stariji od 18 godina) liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine. Kriteriji uključivanja jesu dijagnoza sepse utvrđena na temelju, klinički ili mikrobiološki, potvrđene infekcije ili sumnje na infekciju i prisutnosti znakova SIRS-a neovisno o tome je li sepsa bila razlogom prijema u JIL ili je nastala u JIL-u kao komplikacija osnovne bolesti ili je povezana s postupcima zdravstvene skrbi. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek. U skladu s propisima o čuvanju profesionalne tajne u potpunosti je zaštićena tajnost osobnih podataka ispitanika.

### **4.3. Metode**

Demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti, a podatci o uzročnim patogenima iz mikrobiološkog protokola. Ispitanici su grupirani prema obilježjima osnovne bolesti, postojećim bolestima, pripadnosti (jesu li kirurški ili nekirurški), mjestu liječenja prije dolaska u JIL, razlogu smještaja u JIL, vremenu i okolnostima pojavljivanja sepse te stupnju poremećenosti funkcije vitalnih organa. Analizirani su čimbenici rizika odgovorni za nastanak sepse te ishod liječenja. Težina kliničkog stanja kod prijema u JIL i otpusta (ili smrt) procjenjivana je SAPS II skorom, a stupanj organske disfunkcije SOFA skorom. Posebno su analizirani ispitanici koji su zadovoljavali kriterije nove definicije sepse.

### **4.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom.

Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom. Razlike u koncentraciji laktata, SAPS II i SOFA skora u vrijeme utvrđivanja sepse i u vrijeme premještanja na odjel ili smrti testirane su Wilcoxonovim testom (22). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).



## 5. REZULTATI

### 5.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 99 ispitanika hospitaliziranih u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek tijekom dvogodišnjeg razdoblja. Među njima bilo je 57 (58 %) muškaraca i 42 (42 %) žene. Središnja (medijan) vrijednost dobi ispitanika bila je 66 godina (interkvartilnog raspona od 59 do 75 godina) od 21 do 90 godina, a medijan bolničkog liječenja (broja dana ležanja na odjelu) prije dolaska u JIL iznosio je 1 dan (interkvartilnog raspona od 0 do 9 dana), od 0 do 45 dana. Medijan trajanja liječenja u JIL-u bio je 9 dana (interkvartilnog raspona od 4 do 22 dana) bez značajnih razlika prema spolu (Tablica 1.).

Tablica 1. Središnje vrijednosti (medijan) dobi ispitanika, dana ležanja na odjelu prije dolaska u JIL i trajanja liječenja u JIL-u

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Dob ispitanika	66 (61 – 73)	68 (58 – 76)	66 (59 – 75)	0,92
Dani ležanja do dolaska u JIL	0 (0 – 8)	3 (0 – 9)	1 (0 – 9)	0,19
Trajanje liječenja u JIL-u	10 (5 – 28)	9 (3 – 20)	9 (4 – 22)	0,25

\*Mann-Whitneyjev U test

Najviše je ispitanika primljeno u JIL pod dijagnozom bronhopneumonije, njih 23 (23 %), a slijede oni podvrgnuti kirurškom zahvatu zbog ileusa s gangrenom crijeva, metastatskog karcinoma kolona, perforacije debelog crijeva te žrtve politraume i oboljeli od sepse. Manje su zastupljeni ispitanici s ostalim dijagnozama. Od pridruženih bolesti i ranijih (kroničnih) poremećaja u funkciji organa najzastupljenije su kronična bubrežna insuficijencija, koja je postojala kod 12 (12 %) ispitanika te dekompenzirana kardiomiopatija kod 9 (9 %) ispitanika, koja je bila značajno češća kod žena (Fisherov egzaktan test,  $P = 0,004$ ) (Tablica 2.).

Tablica 2. Zastupljenost ispitanika prema komorbiditetu i postojećoj kroničnoj disfunkciji organa

	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Dekompenzirana kardiomiopatija	1 (2)	8 (19)	9 (9)	<b>0,004</b>
KOPB	1 (2)	3 (7)	4 (4)	0,31
Kronični gastritis	1 (2)	0	1 (1)	> 0,99
Kronična bubrežna insuficijencija	5 (9)	7 (17)	12 (12)	0,35
Down-ov sindrom	0	1 (2)	1 (1)	0,42
Hipertenzija	4 (7)	1 (2)	5 (5)	0,39
Teška mentalna retardacija	1 (2)	0	1 (1)	> 0,99
Kronično plućno srce	3 (5)	0	3 (3)	0,26
Kronični alkoholizam	2 (4)	0	2 (2)	0,51

\*Fisherov egzakti test

Kod 15 (15 %) ispitanika neposredan razlog prijema u JIL bila je akutna respiratorna insuficijencija nastala kao komplikacija osnovne bolesti, dok ih je 9 (9 %) primljeno zbog cirkulacijske nestabilnosti bez značajne razlike prema spolu (Tablica 3.).

Tablica 3. Podjela ispitanika prema razlogu prijema u JIL

	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Akutna respiratorna insuficijencija	9 (16)	6 (14)	15 (15)	> 0,99
Kardiorespiratorni arest	0	1 (2)	1 (1)	0,42
Cirkulacijska nestabilnost	6 (11)	3 (7)	9 (9)	0,73
Postoperativna respiratorna insuficijencija	4 (7)	2 (5)	6 (6)	> 0,99
Bubrežna insuficijencija	3 (5)	2 (5)	5 (5)	> 0,99
Sepsa	2 (4)	0	2 (2)	0,51
Hipovolemijski šok	1 (2)	0	1 (1)	> 0,99

\*Fisherov egzakti test

Kod 21 (21 %) ispitanika bili su očigledni znaci disfunkcije respiratornog sustava, kod njih 9 (9 %) znaci zatajenja periferne cirkulacije, kod 5 (5 %) renalnog sustava, a kod 2 (2 %)

ispitanika bili su izraženi znaci kardiovaskularnog zatajenja i poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava. Nisu uočene značajne razlike u izraženosti poremećaja organske funkcije prema spolu (Tablica 4.).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema izraženosti disfunkcije po organskim sustavima i prema spolu

	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Respiratorni	13 (23)	8 (19)	21 (21)	0,80
Kardiovaskularni	1 (2)	1 (2)	2 (2)	> 0,99
Renalni	4 (7)	1 (2)	5 (5)	0,39
Cirkulacija	6 (11)	3 (7)	9 (9)	0,73
SŽS (središnji živčani sustav)	2 (4)	0	2 (2)	0,51

\*Fisherov egzakti test

U vrijeme dolaska u JIL hipotenzija je utvrđena kod 60 (61 %), a sepsa kod 62 (63 %) ispitanika, dok su tijekom boravka u JIL-u sepsu dobila 44 ispitanika. Deset (16 %) ispitanika primljenih u JIL sa sepsom ponovno je razvilo sepsu kao komplikaciju intenzivnog liječenja. Septički šok utvrđen je kod 8 (13 %) ispitanika (Tablica 5.).

Tablica 5. Ispitanici prema prisutnosti hipotenzije i sepse u vrijeme prijema u JIL i sepse nastale za vrijeme boravka u JIL-u

	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Hipotenzija	32 (56)	28 (67)	60 (61)	0,31
Sepsa kod prijema u JIL	33 (58)	29 (69)	62 (63)	0,30
Ukupno	57 (100)	42 (100)	99 (100)	
Sepsa nastala u JIL-u				
Ne	0	1 (5)	1 (2)	0,42
Da	26 (100)	18 (95)	44 (98)	
Ukupno	26 (100)	19 (100)	45 (100)	
Septički šok	3 (9)	5 (12)	8 (13)	0,28

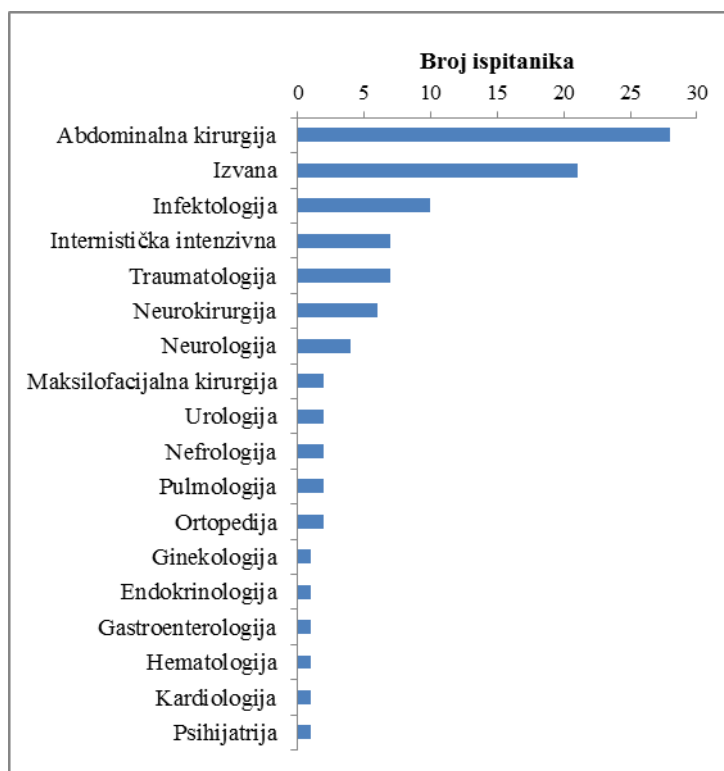
\*Fisherov egzakti test

Većina ispitanika bili su kirurški bolesnici. Njih 59 (59,6 %) bilo je prije dolaska u JIL podvrgnuto hitnom, a 12 (12,1 %) planiranom kirurškom zahvatu. Infektoloških bolesnika bilo je 14 (14,1 %), a ispitanika s internističkim bolestima 11 (11,1 %) (Tablica 6.). Najviše bolesnika primljeno je u JIL s abdominalne kirurgije ili infektologije. Dio ispitanika stigao je izvana i upućen je u JIL nakon prethodne obrade u jedinici Centralnog objedinjenog hitnog prijema (Slika 1.).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema tome jesu li oboljeli od kirurške ili nekirurške bolesti

	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Hitni kirurški	38 (66,7)	21 (50)	59 (59,6)	0,18
Elektivni kirurški	7 (12,3)	5 (11,9)	12 (12,1)	
Internistički	6 (10,5)	5 (11,9)	11 (11,1)	
Infektološki	4 (7)	10 (23,8)	14 (14,1)	
Neurološki	1 (1,8)	1 (2,4)	2 (2)	
Psihijatrijski	1 (1,8)	0	1 (1)	
<b>Ukupno</b>	<b>57 (100)</b>	<b>42 (100)</b>	<b>99 (100)</b>	

\*Fisherov egzakti test



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema mjestu liječenja (bolničkom odjelu) prije dolaska u JIL

Izvor sepse (septično žarište) najčešće je bila intraabdominalna infekcija, što je potvrđeno kod 39 (39 %) ispitanika ili infekcija pluća u 30 (30 %) slučajeva (Tablica 7.).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika sa sepsom prema žarištu infekcije

	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Nepoznato	4 (7)	7 (17)	11 (11)	0,20
Krv	3 (5)	3 (7)	6 (6)	0,70
Pluća	18 (32)	12 (29)	30 (30)	0,83
Trbuh	24 (42)	15 (36)	39 (39)	0,54
Urotrakt	3 (5)	5 (12)	8 (8)	0,28
Operativna rana	3 (5)	3 (7)	6 (6)	0,70
Zglob koljena	0	1 (2)	1 (1)	0,42
SŽS (središnji živčani sustav)	2 (4)	1 (2)	3 (3)	> 0,99
CVK (centralni venski kateter)	5 (9)	4 (10)	9 (9)	> 0,99
Operativna rana	1 (2)	3 (7)	4 (4)	0,62
Rana na nozi	1 (2)	0	1 (1)	> 0,99
Višestruke rane od opekline	1 (2)	0	1 (1)	> 0,99

\*Fisherov egzakti test

Znaci SIRS-a bili su prisutni kod 10 (10 %) ispitanika (Tablica 8.).

Tablica 8. Raspodjela ispitanika prema prisutnosti znakova SIRS-a

SIRS	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Ne	52 (91,2)	37 (88,1)	89 (89,9)	0,74
Da	5 (8,8)	5 (11,9)	10 (10,1)	
Ukupno	57 (100)	42 (100)	99 (100)	

\*Fisherov egzakti test

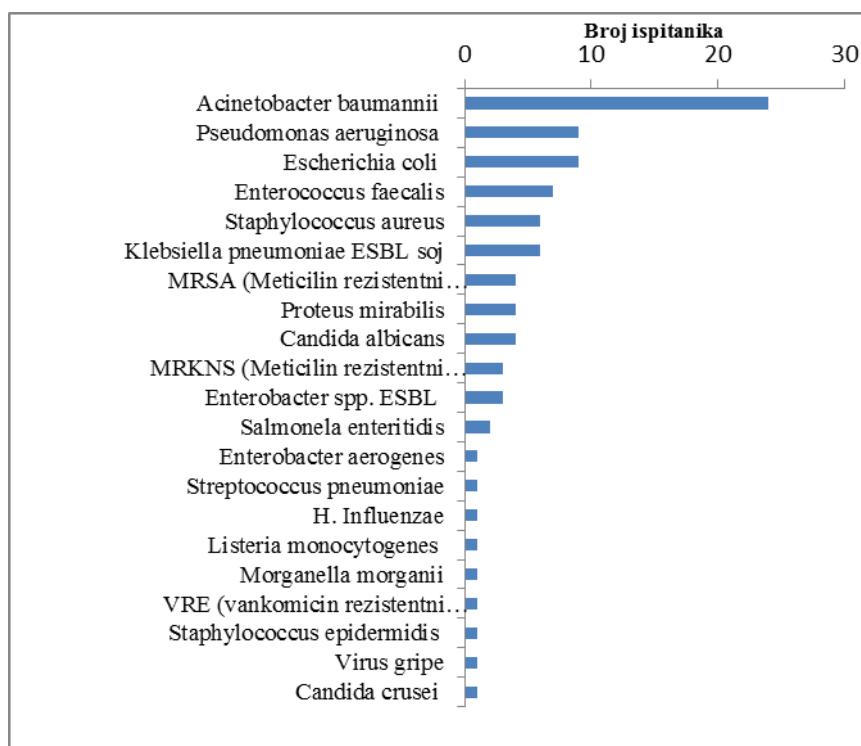
Uzročnici infekcije i sepse najčešće su bili rezistentni bolnički mikroorganizmi, što je potvrđeno kod 36 (58 %) ispitanika, dok je endogena flora (vanbolnički uzročnici) bila odgovorna za infekciju kod 26 (42 %) ispitanika (Tablica 9.).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema vrsti uzročnika infekcije

Uzročnik	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Endogena flora	17 (46)	9 (36)	26 (42)	0,60
Bolnički	20 (54)	16 (64)	36 (58)	
Ukupno	37 (100)	25 (100)	62 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Kod 24 (38,7 %) ispitanika uzročnik je infekcije bio *Acinetobacter baumannii*, kod 9 (9 %) ispitanika *Pseudomonas aeruginosa* ili *Escherichia coli*, kod 7 (7 %) ispitanika *Enterococcus faecalis*. Kod 6 (6 %) ispitanika izolirani su *Staphylococcus aureus* ili *Klebsiella pneumoniae* (ESBL soj). Kod 4 (4 %) ispitanika uzročnik infekcije bio je MRSA (meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*) te *Proteus mirabilis* ili *Candida albicans*. MRKNS (meticilin rezistentni koagulaza negativni *Staphylococcus*) i *Enterobacter spp.* (ESBL) izolirani su kod troje ispitanika, a kod dvoje ispitanika *Salmonela enteritidis*. Po jedan ispitanik imao je kao uzročnika infekcije *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Morganella morganii*, VRE (vankomicin rezistentni *Enterococcus*), *Staphylococcus epidermidis*, virus gripe i *Candida crusei* (Slika 2.).



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema vrsti izoliranog uzročnika

Uzročnici su kod jednog ispitanika izolirani iz aspirata broha, iz krvi kod 33 (33 %) ispitanika, iz aspirata traheje kod 31 (31 %) te iz obriska rane kod 13 (13 %) ispitanika (Tablica 10.).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema mjestu izolacije uzročnika infekcije

Mjesto izolacije uzročnika	Broj (%) ispitanika
Krv	33 (33)
Aspirat traheje	31 (31)
Ascites	6 (6)
Likvor	2 (2)
CVK	7 (7)
Dren	1 (1)
Aspirat bronha	1 (1)
Urin	9 (9)
Rana	13 (13)

Kod ispitanika s utvrđenom sepsom medijan serumske koncentracije laktata iznosio je 2 mmol/L (interkvartilnog raspona od 1,17 mmol/L do 2,87 mmol/L). Vrijednosti SOFA i SAPS II skora bile su kod septičnih ispitanika u vrijeme utvrđivanja sepse značajno više od vrijednosti u vrijeme premještaja iz JIL-a na odjel, dok su kod umrlih te vrijednosti bile značajno više u odnosu na inicijalne (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 11.).

Tablica 11. Medijan serumske koncentracije laktata i vrijednosti SOFA i SAPS II skora u vrijeme utvrđivanja sepse, premještaja na odjel i kod umrlih

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum	P*
Koncentracija laktata [mmol/L]	2 (1,17 – 2,87)	0,62 – 58,20	
<b>SOFA skor</b>			
U vrijeme utvrđivanja sepse	9 (7 – 10,25)	5 – 13	<b>&lt; 0,001</b>
U vrijeme premještaja na odjel	6 (5 – 7)	3 – 16	
U vrijeme utvrđivanja sepse	11 (9 – 13)	6 – 22	<b>&lt; 0,001</b>
Kod umrlih	13 (11 – 15)	7 – 22	
<b>SAPS II skor</b>			
U vrijeme utvrđivanja sepse	45 (38 – 60)	25 – 93	<b>&lt; 0,001</b>
U vrijeme premještaja na odjel	26,5 (20 – 34,5)	15 – 86	
U vrijeme utvrđivanja sepse	64 (52 – 73)	35 – 112	<b>&lt; 0,001</b>
Kod umrlih	81 (74 – 92,5)	9 – 112	

\*Wilcoxonov test

Među ispitanicima u šoku i ostalima (septičnim) nije bilo razlike u početnoj vrijednosti SOFA i SAPS II skora. Kod umrlih utvrđene su više vrijednosti SOFA (Mann-Whitneyjev U test,  $P < 0,001$ ) i SAPS II skora (Mann-Whitneyjev U test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na vrijednosti tih skorova kod ispitanika premještenih iz JIL-a na odjel (Tablica 12.).

Tablica 12. Medijani serumske koncentracije laktata i vrijednosti SOFA i SAPS II skora kod ispitanika u septičkom šoku i ostalih septičnih ispitanika te ispitanika koji su premješteni iz JIL-a i umrlih

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum	P*
<b>Koncentracija laktata [mmol/L]</b>			
Septički šok	4,7 (2,97 – 8,58)	2,6 – 10,4	<b>&lt; 0,001</b>
Ostali septični ispitanici	1,9 (1,07 – 2,5)	0,62 – 58,2	
Premještaj s JIL-a	2,03 (0,9 – 4,20)	0,70 – 58,2	0,98
Umrli	1,95 (1,25 – 2,78)	0,62 – 13,3	
<b>SOFA skor</b>			
Septički šok	11 (9,25 – 12)	9 – 13	0,51
Ostali septični ispitanici	10 (8 – 12)	5 – 22	
Premještaj s JIL-a	9 (7 – 10,25)	5 – 13	<b>&lt; 0,001</b>
Umrli	11 (9 – 13)	6 – 22	
<b>SAPS II skor</b>			
Septički šok	60 (44,3 – 68)	40 – 75	0,86
Ostali septični ispitanici	60 (47 – 70)	25 – 112	
Premještaj s JIL-a	45 (38 – 60)	25 – 93	<b>&lt; 0,001</b>
Umrli	64 (52 – 73)	35 – 112	

\*Mann-Whitneyjev U test

Kod svih ispitanika s utvrđenom sepsom primijenjena je odgovarajuća antimikrobna terapija; 98 (99 %) ispitanika zahtijevalo je mehaničku ventilaciju, a 87 (88 %) vazoaktivnu potporu. Hemodijaliza ili alternativni postupak nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije (kontinuirana veno-venska ultrafiltracija s hemodijalizom) provedeni su kod 19 (19 %) ispitanika (Tablica 13.).



Tablica 13. Raspodjela ispitanika prema provedenim postupcima potpornog liječenja

	Broj (%) ispitanika
Antibimikrobna terapija	99 (100)
Vazoaktivna potpora	87 (88)
Mehanička ventilacija	98 (99)
Hemodijaliza ili CVVHHD	19 (19)

Umrlo je 69 (70 %) ispitanika kod kojih je utvrđena sepsa ili septički šok, dok je njih 30 (30 %) nakon stabilizacije vitalnih funkcija bilo premješteno na bolnički odjel (Tablica 14.).

Tablica 14. Raspodjela ispitanika prema ishodu liječenja u JIL-u

	Broj (%) ispitanika
Smrtni ishod	69 (70)
Premještaj na bolnički odjel	30 (30)

## 5.2. Obilježja ispitanika prema kriterijima nove definicije sepse

Prema kriterijima nove definicije sepse, ista je utvrđena kod 57 (58 %) ispitanika, dok preostalih 42 (42 %) ispitanika nisu zadovoljavali te kriterije. Nisu uočene značajne razlike u dobi i trajanju liječenja u JIL-u među ispitanicima s utvrđenom sepsom i onih kod kojih sepsa nije potvrđena. Ispitanici sa sepsom značajno su kraće liječeni na bolničkom odjelu prije dolaska u JIL u usporedbi s onima kod kojih nije utvrđena sepsa (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 15.).

Tablica 15. Središnje vrijednosti (medijan) dobi ispitanika, dana ležanja na odjelu prije dolaska u JIL i trajanja liječenja u JIL-u

	Medijan (interkvartilni raspon) prema novoj definiciji sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Dob ispitanika	65 (60 – 72)	67 (59 – 77)	66 (59 – 75)	0,49
Dani ležanja do dolaska u JIL	3 (0 – 10)	0 (0 – 7)	1 (0 – 9)	<b>0,01</b>
Trajanje liječenja u JIL-u	9 (4 – 23)	10 (4 – 22)	9 (4 – 22)	0,60

\*Mann-Whitneyjev U test

Nije uočena značajna razlika u razlogu prijema u JIL među ispitanicima sa sepsom utvrđenom prema novoj definiciji i onih koji po tim kriterijima nisu imali sepsu (Tablica 16.).

Tablica 16. Podjela ispitanika prema razlogu prijema u JIL

	Broj (%) ispitanika prema novoj definiciji sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Akutna respiratorna insuficijencija	4 (10)	11 (19)	15 (15)	0,26
Kardiorespiratorni arest	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
Cirkulacijska nestabilnost	3 (7)	6 (11)	9 (9)	0,73
Postoperativna respiratorna insuficijencija	3 (7)	3 (5)	6 (6)	0,70
Bubrežna insuficijencija	2 (5)	3 (5)	5 (5)	> 0,99
Sepsa	2 (5)	0	2 (2)	0,18
Hipovolemijski šok	1 (2)	0	1 (1)	0,42

\*Fisherov egzakti test

Nisu uočene značajne razlike u izraženosti disfunkcije organa među ispitanicima sa sepsom i onih kod kojih, prema novoj definiciji, nije potvrđena sepsa (Tablica 17.).

Tablica 17. Raspodjela ispitanika prema izraženosti disfunkcije po organskim sustavima i prema spolu

	Broj (%) ispitanika prema novoj definiciji sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Respiratorni	7 (17)	14 (25)	21 (21)	0,46
Kardiovaskularni	0	2 (4)	2 (2)	0,51
Renalni	3 (7)	2 (4)	5 (5)	0,65
Cirkulacija	4 (10)	5 (9)	9 (9)	> 0,99
SŽS (središnji živčani sustav)	0	2 (4)	2 (2)	0,51

\*Fisherov egzakti test

Hipotenzija je bila češća kod bolesnika s utvrđenom sepsom. Od 60 (61 %) ispitanika s hipotenzijom bilo je značajno više onih koji su zadovoljavali kriterije nove definicije sepse (Fisherov egzakti test,  $P = 0,003$ ) (Tablica 18.).

Tablica 18. Razlika u izraženosti hipotenzije u ispitanika sa sepsom u odnosu na one kod kojih nije potvrđena sepsa

	Broj (%) ispitanika prema novoj dijagnozi sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Hipotenzija	18 (43)	42 (74)	60 (61)	<b>0,003</b>
Sepsa u vrijeme prijema u JIL-u	26 (62)	36 (63)	62 (63)	> 0,99
Ukupno	57 (100)	42 (100)	99 (100)	
Sepsa u JIL-u				
Ne	0	1 (3,7)	1 (2,2)	> 0,99
Da	18 (100)	26 (96,3)	44 (97,8)	
Ukupno	18 (100)	27 (100)	45 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Nije utvrđeno da je prisutnost kirurške ili nekirurške bolesti ili mjesto žarišta infekcije utjecalo na pojavnost sepse prema kriterijima nove definicije (Tablica 19. i 20.).

Tablica 19. Raspodjela ispitanika prema tome jesu li oboljeli od kirurške ili nekirurške bolesti

	Broj (%) ispitanika prema novoj dijagnozi sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Hitni kirurški	23 (55)	36 (63)	59 (60)	0,15
Elektivni kirurški	6 (14)	6 (11)	12 (12)	
Internistički	2 (5)	9 (16)	11 (11)	
Infektološki	9 (21)	5 (9)	14 (14)	
Neurološki	1 (2)	1 (2)	2 (2)	
Psijatrijski	1 (2)	0	1 (1)	
Ukupno	42 (100)	57 (100)	99 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Tablica 20. Raspodjela ispitanika prema mjestu žarišta infekcije

	Broj (%) ispitanika prema novoj dijagnozi sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Nepoznato	2 (5)	9 (16)	11 (11)	0,11
Krv	1 (2)	5 (9)	6 (6)	0,24
Pluća	17 (41)	13 (23)	30 (30)	0,08
Trbuh	15 (36)	24 (42)	39 (39)	0,54
Urotrakt	5 (12)	3 (5)	8 (8)	0,28
Operativna rana	2 (5)	4 (7)	6 (6)	> 0,99
Zglob koljena	1 (2)	0	1 (1)	0,42
SŽS (središnji živčani sustav)	1 (2)	2 (4)	3 (3)	> 0,99
CVK (centralni venski kateter)	4 (10)	5 (9)	9 (9)	> 0,99
Operativna rana	2 (5)	2 (4)	4 (4)	> 0,99
Rana na nozi	1 (2)	0	1 (1)	0,42
Višestruke rane od opekline	1 (2)	0	1 (1)	0,42

\*Fisherov egzakti test

Klinički znaci SIRS-a bili su prisutni kod 10 (10 %) ispitanika. Nije nađena razlika u izraženosti SIRS-a među ispitanicima s utvrđenom sepsom i onih kod kojih na temelju nove definicije nije potvrđena sepsa (Tablica 21.).

Tablica 21. Raspodjela ispitanika prema prisutnosti znakova SIRS-a

SIRS	Broj (%) ispitanika prema novoj defniciji sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Ne	40 (95,2)	49 (86)	89 (89,9)	0,18
Da	2 (4,8)	8 (14)	10 (10,1)	
Ukupno	42 (100)	57 (100)	99 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Prema novoj dijagnozi sepse, ista je bila izazvana endogenim uzročnicima kod 24 (42 %) ispitanika, dok su bolnički mikroorganizmi bili uzročnici infekcije kod 36 (58 %) ispitanika (Tablica 22.).

Tablica 22. Raspodjela ispitanika prema vrsti uzročnika infekcije

Uzročnik	Broj (%) ispitanika prema novoj dijagnozi sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Endogena flora	8 (29)	18 (53)	24 (42)	0,07
Bolnički	20 (71)	16 (47)	36 (58)	
Ukupno	28 (100)	34 (100)	62 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Nije utvrđena značajna razlika u mjestu izolacije uzročnika kod ispitanika sa sepsom i onih koji nisu zadovoljavali kriterije nove definicije sepse (Tablica 23.).

Tablica 23. Raspodjela ispitanika prema mjestu izolacije uzročnika infekcije

Mjesto izolacije uzročnika	Broj (%) ispitanika prema novoj dijagnozi sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Krv	15 (54)	18 (58)	33 (56)	0,80
Aspirat traheje	15 (54)	16 (52)	31 (53)	> 0,99
Ascites	1 (4)	5 (16)	6 (10)	0,19
Likvor	0	2 (7)	2 (3)	0,49
CVK	3 (11)	4 (13)	7 (12)	> 0,99
Dren	1 (4)	0	1 (2)	0,48
Urin	4 (14)	5 (16)	9 (15)	> 0,99
Rana	7 (25)	6 (19)	13 (22)	0,76

\*Fisherov egzakti test

Nije uočena značajna razlika u serumskoj koncentraciji laktata među ispitanicima sa sepsom i onih koji nisu zadovoljavali kriterije nove definicije. Kod ispitanika koji prema novoj definiciji nisu imali sepsu, uočena je značajna razlika u vrijednostima SOFA i SAPS II skora od vremena utvrđivanja dijagnoze sepse do njihova premještaja na odjel ili smrti (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ). Kod ispitanika kod kojih je bila utvrđena sepsa, uočen je značajan porast vrijednosti SOFA i SAPS II skora kod umrlih u odnosu na vrijeme utvrđivanja sepse (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) i značajno smanjenje vrijednosti SAPS II skora kod onih koji su iz JIL-a premješteni na odjel (Wilcoxonov test,  $P = 0,02$ ). Nije uočena značajna razlika u vrijednosti SOFA skora između septičnih i neseptičnih ispitanika. Vrijednost SAPS II skora

bila je kod septičnih ispitanika značajno viša nego kod onih bez sepse u vrijeme utvrđivanja dijagnoze sepse (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,03$ ) i u trenutku njihova premještaja iz JIL-a na odjel (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,03$ ), a kod umrlih (septičnih) ispitanika SAPS II skor bio je značajno viši nego kod neseptičnih u vrijeme utvrđivanja dijagnoze sepse (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,009$ ) (Tablica 24.).

Tablica 24. Medijan koncentracije laktata, SOFA i SAPS II skor kod ispitanika kod kojih je dijagnoza sepse utvrđena prema novoj definiciji

	Medijan (interkvartilni raspon) prema novoj definiciji sepse				P <sup>†</sup>	
	Nema sepsu	P*	Ima sepsu	P*		Ukupno
Koncentracija laktata [mmol/L]	1,9 (1,08 – 2,4)	-	2 (1,17 – 3,35)	-	2 (1,17 – 2,87)	0,34
SOFA skor						
U vrijeme utvrđivanja sepse	8 (7 – 10)	<b>&lt; 0,001</b>	10 (7,5 – 11)	0,06	9 (7 – 13,3)	0,08
U vrijeme premještaja na odjel	5 (5 – 6,25)		7 (4,3 – 9,8)		6 (5 – 7)	0,07
U vrijeme utvrđivanja sepse	10,5 (8 – 12)	<b>&lt; 0,001</b>	11 (10 – 14)	<b>&lt; 0,001</b>	11 (9 – 13)	0,07
Kod umrlih	13 (10,3 – 14,8)		13 (11 – 15,5)		13 (11 – 15)	0,71
SAPS II skor						
U vrijeme utvrđivanja sepse	41,5 (32,8 – 56,5)	<b>&lt; 0,001</b>	54,5 (43,3 – 70,3)	<b>0,02</b>	45 (38 – 60)	<b>0,03</b>
U vrijeme premještaja na odjel	20,5 (18,8 – 29,8)		29 (23 – 43,5)		26,5 (20 – 34,5)	<b>0,03</b>
U vrijeme utvrđivanja sepse	56 (48,5 – 65)	<b>&lt; 0,001</b>	69 (59 – 74)	<b>&lt; 0,001</b>	64 (52 – 73)	<b>0,009</b>
Kod umrlih	83,5 (76,3 – 90,8)		81 (73,5 – 93,5)		81 (74 – 92,5)	0,98

\*Wilcoxon test; †Mann-Whitneyjev U test

Septični ispitanici kod kojih je dijagnoza sepse utvrđena prema novoj definiciji imali su značajno više vrijednosti SOFA (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,002$ ) i SAPS II skora (Mann-

Whitneyjev U test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na one kod kojih sepsa nije potvrđena. Septični su ispitanici imali u vrijeme premještaja iz JIL-a na odjel značajno više vrijednosti SAPS II skora (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,03$ ) u odnosu na one bez sepse. Neseptični ispitanici kod kojih je došlo do smrtnog ishoda imali su značajno viši SAPS II skor od umrlih s potvrđenom sepsom (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,009$ ). Ispitanici u septičkom šoku imali su značajno više vrijednosti laktata od onih sa sepsom bez šoka (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,001$ ), dok je kod umrlih bila značajno viša vrijednost SOFA skora, a značajno niži SAPS II skor (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,04$ ). Kod umrlih u kojih po novoj definiciji nije bila utvrđena sepsa, nađena je značajno viša vrijednost SOFA (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,02$ ) i SAPS II skora (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,003$ ) u odnosu na septične ispitanike (Tablica 25.).

Tablica 25. Medijan koncentracije laktata, SOFA i SAPS II skora kod ispitanika u septičkom šoku i ostalih s utvrđenom sepsom, te ispitanika premještenih iz JIL-a i umrlih

	Medijan (interkvartilni raspon) prema novoj definiciji sepse				P <sup>†</sup>
	Ima sepsu	P*	Nema sepsu	P*	
<b>Koncentracija laktata [mmol/L]</b>					
Septički šok	4,7 (2,97 – 8,58)	<b>0,001</b>	-	-	-
Ostali septični ispitanici	1,7 (1,05 – 2,55)		1,9 (1,08 – 2,43)	-	0,81
Premještaj iz JIL-a	3,3 (0,87 – 8,33)	0,66	1,9 (0,9 – 2,2)	0,77	0,39
Umrli	2 (1,4 – 2,8)		1,9 (1,12 – 2,77)		0,65
<b>SOFA skor</b>					
Septički šok	11 (9,25 – 12)	0,69	-	-	-
Ostali septični ispitanici	11 (9,5 – 13,5)		9,5 (7,75 – 11)	-	<b>0,002</b>
Premještaj iz JIL-a	10 (7,5 – 11)	<b>0,04</b>	8 (7 – 10)	<b>0,02</b>	0,08
Umrli	11 (10 – 14)		10,5 (8 – 12)		0,07
<b>SAPS II skor</b>					
Septički šok	60 (44,25 – 68)	0,14	-	-	-
Ostali septični ispitanici	69 (55 – 74)		51 (41,5 – 63,25)	-	<b>&lt; 0,001</b>
Premještaj iz JIL-a	69 (59 – 74)	<b>0,04</b>	41,5 (32,7 – 56,5)	<b>0,003</b>	<b>0,03</b>
Umrli	54,5 (43,3 – 70,3)		56 (48,5 – 65)		<b>0,009</b>

\* Wilcoxonov test; †Mann-Whitneyjev U test

Ispitanici kod kojih nije potvrđena sepsa rjeđe su zahtijevali vazoaktivnu potporu, mehaničku ventilaciju i bubrežno nadomjesno liječenje u usporedbi s onima kod kojih je bila utvrđena sepsa. Značajna razlika utvrđena je samo za hemodijalizni postupak (Fisherov egzakti test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 26.).

Tablica 26. Raspodjela ispitanika prema provedenim postupcima potpornog liječenja

	Broj (%) ispitanika prema novoj definiciji sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Antibiotska potpora	42 (100)	57 (100)	99 (100)	-
Vazoaktivna potpora	34 (81)	53 (93)	87 (88)	0,12
Mehanička ventilacija	41 (98)	57 (100)	98 (99)	0,42
Hemodijaliza	3 (7)	16 (28)	19 (19)	<b>0,01</b>

\*Fisherov egzakti test

Ishod liječenja bio je povoljniji kod ispitanika kod kojih prema novoj definiciji nije bila potvrđena sepsa (hi-kvadrat test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 27.).

Tablica 27. Raspodjela ispitanika prema ishodu liječenja

	Broj (%) ispitanika prema novoj definiciji sepse			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Smrt	24 (57)	45 (79)	69 (70)	<b>0,02</b>
Premještaj	18 (43)	12 (21)	30 (30)	

\*hi-kvadrat test



## 6. RASPRAVA

### 6.1. Osnovna obilježja ispitanika

Ispitane su okolnosti i učestalost nastanka sepse kod bolesnika hospitaliziranih u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Osijek. Osobita pozornost usmjerena je na razlike učestalosti sepse ovisno o primijenjenim dijagnostičkim kriterijima utemeljenima na novoj definiciji sepse i septičkog šoka.

Istraživanje je provedeno na 99 ispitanika tijekom dvogodišnjeg razdoblja. Većina ispitanika bili su kirurški bolesnici. Njih 59 (59,6 %) prije dolaska u JIL bilo je podvrgnuto hitnom, a 12 (12,1 %) planiranom kirurškom zahvatu. Infektoloških bolesnika bilo je 14 (14,1 %), a ispitanika s internističkim bolestima 11 (11,1 %). Najviše bolesnika primljeno je u JIL s abdominalne kirurgije ili infektologije. Prema podacima iz literature, koji se podudaraju s dobivenim rezultatima, pojava sepse učestalija je kod kirurških pacijenata i onih koji su već neko vrijeme boravili na nekom od bolničkih odjela, primjerice infektološkom odjelu (23). Kriteriji SIRS-a, odnosno postojanje sumnje na sepsu, bili su prisutni kod 10 (10 %) ispitanika. Ti su kriteriji temelj dosadašnje definicije sepse, a kako se pokazao problem njene „specifičnosti“, drugi dio rasprave bit će usmjeren na nove smjernice u dijagnosticiranju sepse (9). Ostatak ispitanika primljen je izvana i upućen u JIL nakon prethodne obrade u jedinici Centralnog objedinjenog hitnog prijema.

Najviše je ispitanika primljeno u JIL s dijagnozom bronhopneumonije, njih čak 23 (23 %), a slijede oni podvrgnuti kirurškom zahvatu zbog ileusa s gangrenom crijeva, metastatskog karcinoma kolona, perforacije debelog crijeva te oboljeli od sepse. Prema podacima iz literature svaka perforacija intraabdominalnog organa, ako nije lokalizirana, dovodi do izljeva sadržaja u peritonealni prostor i razvoja peritonitisa s jakim upalnim odgovorom i poremećajem funkcije intraabdominalnih organa (23). Pacijente s peritonitisom stoga možemo svrstati u one koju su već pri prijemu u JIL imali dijagnozu sepse. Kod 15 (15 %) ispitanika neposredan je razlog prijema u JIL bila akutna respiratorna insuficijencija nastala kao komplikacija osnovne bolesti, dok ih je 9 (9 %) primljeno zbog cirkulacijske nestabilnosti bez značajne razlike prema spolu. Manje su zastupljeni ispitanici s ostalim dijagnozama.

Od pridruženih bolesti i ranijih, kroničnih poremećaja u funkciji organa najzastupljenije su kronična bubrežna insuficijencija koja je postojala kod 12 (12 %)

ispitanika te dekompenzirana kardiomiopatija kod 9 (9 %) ispitanika, koja je bila značajno češća kod žena. Pacijenti s postojećim komorbiditetima i kroničnom disfunkcijom nekih od vitalnih organa predstavljaju skupinu povećanog rizika za razvoj sepse u JIL-u i smrtnog ishoda kod takvog stanja. Kod 21 (21 %) ispitanika bili su očigledni znaci disfunkcije respiratornog sustava, kod njih 9 (9 %) znaci zatajenja periferne cirkulacije, kod 5 (5 %) je došlo do zatajenja renalnog sustava, a kod 2 (2 %) ispitanika bili su izraženi znaci kardiovaskularnog zatajenja i poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava. Nisu uočene značajne razlike u izraženosti poremećaja organske funkcije prema spolu.

U vrijeme dolaska u JIL hipotenzija je utvrđena kod 60 (61 %), a sepsa kod 62 (63 %) ispitanika, dok su tijekom boravka u JIL-u sepsu dobila 44 ispitanika. Kod svih ispitanika s utvrđenom sepsom primijenjena je odgovarajuća antimikrobna terapija. 98 (99 %) ispitanika zahtijevalo je mehaničku ventilaciju, a 87 (88 %) vazoaktivnu potporu. Deset (16 %) ispitanika primljenih u JIL sa sepsom ponovno je razvilo sepsu kao komplikaciju intenzivnog liječenja. Okolnosti ponovnog javljanja sepse povezane su s invazivnim mjerama liječenja kao što je primjena mehaničke ventilacije ili postavljanje centralnog venskog katetera (8). Septički šok utvrđen je kod 8 (13 %) ispitanika. Kriteriji po kojima je postavljena dijagnoza septičkog šoka jesu hipotenzija koja zahtjeva vazopresorsku terapiju za održavanje srednjeg arterijskog tlaka od 65 mmHg ili većeg te razina serumskih laktata veća od 2 mmol/L nakon odgovarajućeg zbrinjavanja hipovolemije (13). Dijagnoza septičkog šoka utemeljena je upravo na novoj definiciji tog stanja koja naglašava važnost razlikovanja septičkog šoka od drugih oblika cirkulacijskog šoka te ističe važnost staničnih i metaboličkih puteva uključenih u taj proces (9).

Izvor sepse (septično žarište) najčešće je bila intraabdominalna infekcija, što je potvrđeno kod 39 (39 %) ispitanika ili infekcija pluća u 30 (30 %) slučajeva. Uzročnici infekcije i sepse najčešće su bili rezistentni bolnički mikroorganizmi, što je potvrđeno kod 36 (58 %) ispitanika, dok je endogena flora (vanbolnički uzročnici) bila odgovorna za infekciju kod 26 (42 %) ispitanika. Od rezistentnih mikroorganizama najučestaliji su bili *Acinetobacter baumannii*, zatim *Pseudomonas aeruginosa*, a nešto manje *Klebsiella pneumoniae* (ESBL soj), MRSA (meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*) te *Proteus mirabilis*. Od ostalih uzročnika izolirani su MRKNS (meticilin rezistentni koagulaza negativni *Staphylococcus*) i *Enterobacter spp.* (ESBL), *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*. Prema jednoj multicentričnoj studiji provedenoj u jedinici intenzivnog liječenja u Indiji, koja se primarno bazirala na gljivične infekcije, infekcija *Candida tropicalis* učestalija je u manje razvijenim zemljama kao što je Indija, dok

u razvijenim zemljama dominiraju gljivične infekcije uzrokovane *Candidom albicans* (17). Uzročnici su kod 33 (33 %) ispitanika izolirani iz krvi, iz aspirata traheje kod 31 (31 %) ispitanika, a samo kod jednog iz aspirata bronha. Iz obriska kirurške rane uzročnik je izoliran kod 13 (13 %) ispitanika. Rezultati nekih istraživanja upućuju na povećan udio gram-negativnih uzročnika u infekcijama kirurških rana (24).

Umrlo je 69 (70 %) ispitanika kod kojih je utvrđena sepsa ili septički šok, dok je njih 30 (30 %) nakon stabilizacije vitalnih funkcija bilo premješteno na bolnički odjel.

## 6.2. Obilježja ispitanika prema kriterijima nove definicije sepse

Prema novoj definiciji sepsa je životno ugrožavajuće zatajenje organa i organskih sustava nastalo zbog neodgovarajućeg odgovora domaćina na infekciju. Budući da je poremećaj funkcije organa prema novoj definiciji sepse klinički najznačajnije obilježje tog stanja, svaki novonastali i neobjašnjiv poremećaj funkcije vitalnih organa kod bolesnika s poznatom infekcijom ili sumnjom na infekciju upućuje na sepsu.

Prema kriterijima nove definicije sepse, potonja je utvrđena kod 57 (58 %) ispitanika dok preostala 42 (42 %) ispitanika nisu zadovoljavali te kriterije. Uspoređujući taj broj ispitanika s onim koji odgovara dijagnozi sepse prema staroj definiciji (99) jasno je kako prema novim kriterijima, baziranim na disfunkciji vitalnih organa, dobijemo manji broj onih kojima se postavila dijagnoza sepse. Novu definiciju stoga karakterizira veća „specifičnost“. Postavlja se pitanje jesu li zanemareni oni ispitanici koji ipak jesu septični, a prema novoj definiciji nisu dobili tu dijagnozu te isto tako pitanje o pravovremenom uključivanju odgovarajuće terapije kod onih „neseptičnih“. Ipak, nisu uočene značajne razlike u trajanju liječenja u JIL-u među ispitanicima s utvrđenom sepsom i onih kod kojih sepsa (prema novoj definiciji) nije potvrđena. Ispitanici sa sepsom značajno su kraće liječeni na bolničkom odjelu prije dolaska u JIL u usporedbi s onima kod kojih, prema novoj definiciji, nije utvrđena sepsa.

Generalno gledajući, ispitanici su podijeljeni na one koji prema novoj definiciji zadovoljavaju kriterije sepse („septični“) i druge, koji te kriterije nisu ispunili („neseptični“). Nova definicija sepse naglašava važnost stupnja narušenosti organske funkcije koji je moguće procijeniti SOFA ocjenskom ljestvicom. Pogoršanje stanja septičnog bolesnika bila bi svaka novonastala (akutna) promjena u vrijednosti SOFA ljestvice za 2 ili više boda, što se odražava na povećanje stope smrtnosti od približno 10 % (9). Visina SOFA skora upućuje na težinu kliničkoga stanja (sepse) i pokazatelj je lošeg ishoda. Prema dobivenim rezultatima

istraživanja ipak nije uočena značajna razlika u vrijednosti SOFA skora između „septičnih“ i „neseptičnih“ ispitanika, što se kosi s idejom novih kriterija sepse. Očekivala bi se, s obzirom na disfunkciju vitalnih organa koju pokazuje SOFA ocjenska ljestvica, veća razlika između tih dviju skupina ispitanika. Postavlja se pitanje je li učinjena valjana raspodjela pacijenata na one s dijagnozom sepse i druge koji tu dijagnozu nemaju, iz razloga što bi visina SOFA skora trebala korelirati sa stupnjem zatajenja funkcije vitalnih organa i prema toj tvrdnji odgovarati novoj definiciji sepse. Odgovor bi djelomično mogao ležati u relativnoj kompleksnosti izračuna SOFA skora, odnosno potrebe za izračunom i određivanjem laboratorijskih pokazatelja poput analize plinova u arterijskoj krvi (uključujući računanje PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> omjera), serumske koncentracije kreatinina, broja trombocita i koncentracije bilirubina jer ponekad neki od tih podataka nisu odgovarajuće zabilježeni kod svih pacijenata u JIL-u. S druge strane, rezultati studije, provedene od siječnja 2008. godine do prosinca 2013. godine u jedinici intenzivnog liječenja u Pennsylvaniji, kod pacijenata kod kojih je postojala sumnja na sepsu, govore u prilog novoj definiciji sepse temeljenoj na SOFA-i gdje je visina skora korelirala s mortalitetom pacijenata hospitaliziranih unutar jedinice intenzivnog liječenja (14).

U ovom istraživanju korišten je i SAPS II skor čiji raspon varira od 0 do 163. Izmjerene su vrijednosti SAPS II skora u dvama navratima (na isti način određena je i SOFA). Prvo mjerenje izvršeno je u vrijeme utvrđivanja dijagnoze sepse, a drugo u vrijeme smrti ili premještaja na neki od bolničkih odjela. Visina skora, kao i kod SOFA ljestvice, korelira s mortalitetom pacijenta i pokazatelj je težine bolesti (u ovom slučaju sepse). Vrijednost SAPS II skora bila je kod septičnih ispitanika značajno viša nego kod onih bez sepse u vrijeme utvrđivanja dijagnoze sepse i u trenutku njihova premještaja iz JIL-a na odjel, a kod umrlih (septičnih) ispitanika SAPS II skor bio je značajno viši nego kod neseptičnih u vrijeme utvrđivanja dijagnoze sepse. Iz toga slijedi da su rezultati dobiveni SAPS II skorom logičniji i da prate težinu septičnog stanja. Ipak valja se osvrnuti na istraživanje provedeno u intenzivnoj jedinici u Francuskoj gdje je studijom pokazano kako je originalni SAPS II skor zapravo poprilično nepouzdan u procjeni mortaliteta i težine same bolesti. U zaključku studije navodi se kako bi valjalo uvesti prošireni sustav vrednovanja (prošireni SAPS II skor) koji bi bio mjerodavniji za procjenu mortaliteta i težine bolesti (25).

Nadalje, posebno su analizirani ispitanici koji su u septičkom šoku (kojih je bilo samo 8) i oni koji ne zadovoljavaju kriterije septičkog šoka (njih 91). Zatim su oni koji zadovoljavaju kriterije septičkog šoka dodatno podijeljeni na ispitanike koji prema novoj definiciji odgovaraju kriterijima sepse i one koji te kriterije ne ispunjavaju. Svih osam ispitanika s dijagnozom septičkog šoka odgovarali su novim kriterijima sepse. Druga podijela

obuhvaćala je one koji nisu bili u septičkom šoku te su i oni dodatno podijeljeni na isti način. Takvom podijelom dobiveni su nešto drugačiji rezultati nego u početku. Septični ispitanici, kod kojih je dijagnoza sepse utvrđena prema novoj definiciji, imali su značajno više vrijednosti SOFA i SAPS II skora u odnosu na one kod kojih sepsa nije potvrđena. Možda bi se dobili drugačiji rezultati da su u posebnu kategoriju svrstani samo oni ispitanici s dijagnozom septičkog šoka koje bi se u tom slučaju analiziralo odvojeno.

Ispitanici u septičkom šoku imali su značajno više vrijednosti laktata od onih sa sepsom bez šoka. Taj podatak odgovara novim smjernicama septičkog šoka koje se oslanjaju na hipotenziju koja zahtjeva vazopresorsku terapiju te razinu serumskih laktata veću od 2 mmol/L (9). Hipotenzija je bila češća kod bolesnika s utvrđenom sepsom prema novim smjernicama. Od 60 (61 %) ispitanika s hipotenzijom bilo je značajno više onih koji su zadovoljavali kriterije nove definicije sepse. Studija provedena u jedinici intenzivnog liječenja u Njemačkoj, koristeći se novim smjernicama za definiranje sepse i septičkog šoka, pokazala je veću stopu smrtnosti kod pacijenata koji su razvili septički šok (19).

Prema novoj dijagnozi sepsa je bila izazvana endogenim uzročnicima kod 24 (42 %) ispitanika, dok su bolnički mikroorganizmi bili uzročnici infekcije kod 36 (58 %) ispitanika. Prema već spomenutoj studiji provedenoj u JIL-u u Njemačkoj, istražujući incidenciju sepse i septičkog šoka, nozokomijalne infekcije bile su najčešći uzročnici infekcija i sepse, čiji se rezultati podudaraju s našim istraživanjem. Ta je studija također bila bazirana na novim kriterijima sepse i septičkog šoka (19).

Što se tiče liječenja, ispitanici kod kojih, prema novoj definiciji, nije potvrđena sepsa rjeđe su zahtijevali vazoaktivnu potporu, mehaničku ventilaciju i bubrežno nadomjesno liječenje u usporedbi s onima kod kojih je ta dijagnoza bila utvrđena. Iz tog bi se podatka moglo zaključiti da je klinički ipak došlo do veće narušenosti vitalnih funkcija kod onih ispitanika koji se prema novim kriterijima ubrajaju u „septične“, upravo iz veće potrebe za jačim mjerama invazivnog liječenja i samom ishodu liječenja koji je bio povoljniji kod ispitanika kod kojih prema novoj definiciji nije bila potvrđena dijagnoza septičkog stanja.

Naposljetku, kritički se valja osvrnuti na novu definiciju sepse i provedeno istraživanje. Za sada, novu definiciju sepse i septičkog šoka prihvatila su samo dva društva, Europsko i Američko društvo za intenzivnu medicinu (20). Novi kriteriji sepse, iako specifičniji od kriterija SIRS-a, nailaze na neke prepreke. Prva je od njih gubitak širokog spektra sepse, koji se kreće od septikemije do teške sepse sa zatajenjem funkcije vitalnih organa i septičkog šoka, gdje je teška sepsa u potpunosti izjednačena sa „sepsom“ kao

takvom. Drugi je prigovor toj definiciji moguće neprepoznavanje onih septičnih (svih koji zaista imaju sepsu) i nereagiranje u smislu primjene valjane terapije u pravo vrijeme i spriječavanje progresije sepse u primjerice septički šok. Zadnja opaska tiče se relativne složenosti u izračunu SOFA skora i pitanju valjanosti svih podataka zabilježenih u jedinici intenzivnog liječenja koji rezultiraju SOFA skorom. Zbog mogućeg propusta u dokumentaciji septičnih bolesnika, epidemiološkim podacima i samom ustroju ove studije (retrospektivno istraživanje) valja planirati nova istraživanja prospektivnog karaktera koja bi mogla dati bolje odgovore. Zaključno valja istaknuti kako se široka prihvaćenost nove definicije sepse i septičkog šoka može očekivati tek nakon njene validacije.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Prema kriterijima stare definicije sepse, potonja je utvrđena kod 99 bolesnika liječenih u JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek tijekom dvogodišnjeg razdoblja.
- Kod više od pola ispitanika sepsa je potvrđena u trenutku prijema u JIL, dok se kod dijela ispitanika javila tijekom boravka u JIL-u.
- Septično stanje najčešće je bilo popraćeno znacima disfunkcije dišnog sustava, a potom zatajenjem periferne cirkulacije i poremećajem funkcije bubrega.
- Većina ispitanika bili su hitni kirurški bolesnici.
- Najčešći su izvori sepse bile intraabdominalne i respiratorne infekcije.
- U više od polovice ispitanika uzročnici sepse bili su rezistentni bolnički mikroorganizmi.
- Umrlo je gotovo tri četvrtine ispitanika s potvrđenom sepsom.
- Kriterije nove definicije sepse zadovoljilo je 58 % ispitanika, dok preostali prema toj definiciji nisu bili septični.
- Neseptični ispitanici rjeđe su zahtijevali vazoaktivnu potporu, mehaničku ventilaciju i bubrežno nadomjesno liječenje.
- Ishod liječenja bio je povoljniji kod ispitanika kod kojih prema novoj definiciji nije potvrđena sepsa.

## 8. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Utvrditi učestalost i okolnosti nastanka sepse kod kritično oboljelih pacijenata zbrinjavanih u JIL-u te procijeniti težinu sepse na temelju stupnja poremećenosti funkcije vitalnih organa.

**NACRT STUDIJE:** Retrospektivna studija.

**ISPITANICI I METODE:** Ispitanici su odrasli bolesnici liječeni u JIL-u KBC-a Osijek u dvogodišnjem razdoblju. Demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti, a podatci o uzročnim patogenima iz mikrobiološkog protokola.

**REZULTATI:** Sepsa je utvrđena kod 99 ispitanika. Kod 62 ispitanika utvrđena je u trenutku prijema, dok se kod 44 ispitanika javila tijekom boravka u JIL-u. Kod najvećeg broja ispitanika došlo je do disfunkcija dišnog sustava. Većina ispitanika bili su kirurški bolesnici. Izvor sepse u 39 % slučajeva bila je intraabdominalna infekcija, a u 30 % slučajeva respiratorna infekcija. Uzročnici su u 58 % slučajeva bili rezistentni bolnički mikroorganizmi. Umrlo je 70 % ispitanika s potvrđenom sepsom. Prema kriterijima nove definicije sepsa je utvrđena kod 58 % ispitanika. Nije utvrđena razlika u vrijednosti SOFA skora između „septičnih“ i „neseptičnih“ ispitanika, ali su potonji imali povoljniji ishod liječenja.

**ZAKLJUČAK:** Kirurška bolest i potreba za hitnim operativnim liječenjem važni su čimbenici rizika za nastanak sepse očigledne kod prijema u JIL. Ishodišta sepse su intraabdominalne i respiratorne infekcije, a uzročnici često rezistentni bolnički mikroorganizmi. Prema kriterijima nove definicije, izdvojeni su septični bolesnici sa slikom teške sepse i septičkog šoka. Ispitanici u kojih nije potvrđena sepsa imali su povoljniji ishod liječenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** dijagnostički kriteriji; nova definicija sepse; sepsa; septički šok



## 9. SUMMARY

### THE FREQUENCY AND CIRCUMSTANCES OF SEPSIS IN PATIENTS ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT

**OBJECTIVES:** The aim of this study was to determine the frequency and circumstances of the occurrence of sepsis in critical patients treated at the Intensive care unit and to evaluate the severity of sepsis due to the degree of the damage of the function of vital organs.

**SUDY DESIGN:** Retrospective study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The respondents were adult patients treated at the Intensive care unit at Clinical Hospital Center Osijek over a period of two years. Demographic and clinical data on the respondents were collected from the respondents' medical history and data on pathogens were taken from the microbiological protocol.

**RESULTS:** Sepsis was found in 99 respondents. In 62 respondents, it was established at the time of admission, while in 44 respondents it was found during their stay at the Intensive care unit. The majority of the respondents reported the dysfunction of the respiratory system. Most of the respondents were surgical patients. In 39 % of cases sepsis source were intraabdominal infections, and in 30 % of cases source were respiratory infections. In 58 % of cases the causes of sepsis were resistant hospital microorganisms. 70 % of the respondents with confirmed sepsis died. When the new criteria were taken into consideration, sepsis was found in 58 % of the respondents. Statistically significant difference was not found in SOFA score between "septic" and "non-septic" respondents, but the latter had more favorable outcome of the treatment.

**CONCLUSION:** Surgical treatment and emergency operation are key risk factors for sepsis on the admission to the Intensive care unit. Sepsis outbreaks are most common in intraabdominal and respiratory infections, while pathogens are often resistant hospital microorganisms. Septic patients with severe sepsis and septic shock were isolated according to the new definition of sepsis criteria. Subjects without confirmed sepsis had more favorable outcome of the treatment.

**KEYWORDS:** diagnostic criteria; new definition of sepsis; sepsis; septic shock

**10. LITERATURA**

1. Delaney A, Machado F. In sepsis, everything old is new again. *Intensive Care Med.* 2016;42:2008-2011.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB i sur. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of inovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644-1655.
3. Levy MM, Fink MP, Marchall JC i sur. SCCM/ESICM/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definition conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-1256.
4. Timsit JF, Perner A. Sepsis: find me, manage me, and stop me!. *Intensive Care Med.* 2016; 42:1851-1853.
5. Singer M. The new sepsis consensus definition (Sepsis-3): the good, the not-so-bad, and the actually-quite-pretty. *Intensive Care Med.* 2016;42:2027-2029.
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM i sur. Surviving Sepsis Compaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
8. Rhodes A, Evans LA, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-810.
10. Kaukonen K-M, Bailey M, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;373:881.
11. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK i sur. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:259-272.

12. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S i sur. The SOFA (Sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
13. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy MM, Seymour CW i sur. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:775-787.
14. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A i sur. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:762-774.
15. Vincent JL, Martin-Loeches I, Annane D. What patient data should be collected in this randomized controlled trial in sepsis? *Intensive Care Med.* 2016;42:2011-2013.
16. Sprung CL, Schein RMH, Balk RA. The new sepsis consensus definition: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med.* 2016;42:2024-2026.
17. Martin-Loeches I, Perner A. Focus on infection and sepsis in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2016;42:491-493.
18. Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J i sur. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med.* 2016;42:1958-1969.
19. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 2016;42:1980-1989.
20. Verdonk F, Blet A, Mebazaa A. The new sepsis definition: limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis. *Curr Opin Anesthesiol.* 2017;30:200-204.
21. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
22. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
23. Perić M, Gašparović V, Ivanović D\*. Liječenje bolesnika s bakterijemijom i sepsom. U: Jukić M, Gašparović V, Huseđinović I i sur., ur. *Intenzivna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada, 2008:1015-1043.

24. Stanec Z, Rudman F. Infekcija, upala i antibiotici. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, urednici. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak, 2007:119-127.
25. Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B i sur. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Critical Care*. 2005;9:645-652.

## 11. ŽIVOTOPIS

Domagoj Buljan

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10E

Tel: +38531512800

Datum i mjesto rođenja:

29. svibnja 1992., Osijek

Kućna adresa:

Žumberačka 18, 31 431 Čepin

Tel: +385995049500

E-mail: domagoj.buljan23@gmail.com

## OBRAZOVANJE

1999. – 2007.: OŠ „Vladimir Nazor“ u Čepinu;

2007. – 2011.: Opća gimnazija Osijek;

2011. – 2017.: Medicinski fakultet Osijek, studij medicine.

## NAGRADE

2017.: Rektorova nagrada za izniman uspjeh na studiju.

## ČLANSTVO I AKTIVNOSTI U ZNANSTVENIM I STRUKOVNIM UDRUGAMA

2011. – 2017.: Udruga hrvatskih studenata medicine „Cromsic“.

## OSTALE AKTIVNOSTI

2014. – 2017.: demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku.