

# Kliničke i demografske osobitosti bolesnika sa sepsom koji su liječeni u internističkoj intenzivnoj jedinici

---

**Budimir, Ante**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:789266>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Budimir**

**KLINIČKE I DEMOGRAFSKE OSOBITOSTI BOLESNIKA SA SEPSOM**  
**KOJI SU LIJEČENI U INTERNISTIČKOJ INTENZIVNOJ JEDINICI**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**izv. prof. prim. dr. sc. Vedran Kovačić, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija sepse i septičkog šoka .....	2
1.2. Patofiziologija sepse.....	5
1.2.1. Imunološki odgovor.....	5
1.2.2. Poremećaj cirkulacije i koagulacije .....	8
1.3. Klinička manifestacija po sustavima.....	8
1.3.1. Kardiovaskularni sustav .....	8
1.3.2. Pluća.....	9
1.3.3. Bubrezi .....	9
1.3.4. Hematološki sustav .....	10
1.3.5. Gastrointestinalni sustav .....	10
1.3.6. Endokrini sustav .....	10
1.3.7. Neurološke manifestacije .....	11
1.4. Dijagnostika i laboratorijski parametri.....	11
1.5. Liječenje sepse i septičkog šoka .....	13
1.5.1. Nadoknada volumena.....	13
1.5.2. Antibiotško liječenje .....	14
1.5.3. Vazopresorna i inotropna potpora .....	14
1.5.4. Kontrola glukoze .....	15
1.5.5. Ventilacijska potpora .....	15
1.5.6. Nadomjesna bubrežna terapija .....	15
1.5.7. Ostalo liječenje .....	16
1.6. Ishodi sepse.....	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	18
3. ISPITANICI I METODE.....	20
3.1. Dizajn istraživanja.....	21
3.2. Ispitanici .....	21
3.3. Etička načela .....	22
3.4. Statistička analiza.....	22
4. REZULTATI.....	23
5. RASPRAVA .....	36
6. ZAKLJUČCI .....	41

7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	44
8. SAŽETAK .....	52
9. SUMMARY .....	54
10. ŽIVOTOPIS .....	56

*Hvala...*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AOB – akutna ozljeda bubrega

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

CARS – engl. *compensatory anti-inflammatory response syndrome*

CRRT – engl. *continuous renal replacement therapy*

CVVHD – engl. *continuous veno-venous hemodialysis*

CVVHF – engl. *continuous veno-venous hemodiafiltration*

DAMP – engl. *damage associated molecular patterns*

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

GCS – engl. *Glasgow Coma Scale*

ICU – engl. *intensive care unit*

INR – engl. *international normalised ratio*

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KBC – klinički bolnički centar

MAP – engl. *mean arterial pressure*

MDSC – engl. *myeloid-derived suppressor cells*

MOF – engl. *multiple organ failure*

NIV – neinvazivna ventilacija

NOS – sintaza dušikova oksida

PAMP – engl. *pathogen-associated molecular pattern*

PCT – prokalcitonin

PICS – engl. *post intensive care syndrome*

PRR – engl. *pattern recognition receptor*

qSOFA – engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*

SAPS II – engl. *simplified acute physiology score*

SIRS – engl. *systemic inflammatory response syndrome*

SOFA – engl. *Sequential Organ Failure Assessment*

TNF – engl. *tumor necrosis factor*

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija sepse i septičkog šoka

Prema zadnjem međunarodnom konsenzusu o definiciji sepse i septičkog šoka iz 2016. godine sepsa je definirana kao životno opasna disfunkcija organa uzrokovana poremećenim odgovorom organizma na infekciju (1).

Stupanj disfunkcije organa moguće je kvantificirati raznim bodovnim skalama, međutim sukladno međunarodnoj definiciji sepse koristi se SOFA bodovna skala (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*) (1, 2). Klinički gledano, sepsa odnosno disfunkcija organa posljedično infekciji, definira se kao akutna promjena ukupnog broja SOFA bodovanja  $\geq 2$  (1). Naime, SOFA zbroj  $\geq 2$ , označava približno 10% povećani rizik bolničkog smrtnog ishoda u populaciji sa sumnjom na infekciju (3). Viši iznos SOFA bodovne skale povezan je sa povećanom vjerojatnošću smrtnog ishoda (4). Bolesnici čak i s malom disfunkcijom organa mogu se dodatno pogoršati, što naglašava ozbiljnost ovog stanja i potrebu za brzom i odgovarajućom intervencijom (1). SOFA bodovni sustav koristi 6 parametara koji odražavaju funkciju pojedinog organskog sustava te uključuje respiratorni, kardiovaskularni, bubrežni, neurološki, jetreni i hematološki sustav, a svakom od njih dodjeljuje ocjenu od 1 do 4 (5). Za bolesnike za koje nije poznato da već imaju disfunkciju organa, može se pretpostaviti da je početni SOFA zbroj nula (1). Bolesnici sa sumnjom na infekciju kod kojih predviđamo produljeno liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili čak smrtni ishod u bolnici, mogu se brzo identificirati koristeći qSOFA (engl. *quick SOFA*) bodovnu skalu, koja uključuje promjenu mentalnog statusa ( $GCS < 13$ ), sistolički krvni tlak  $\leq 100$  mm Hg, ili frekvenciju disanja  $\geq 22$ /min (1). Za bolesnike izvan JIL-a koji su imali 2 ili više od navedenih kriterija smrtnost je bila slična onoj kod bolesnika identificiranih korištenjem SOFA zbroja. qSOFA se može jako brzo izračunati uz krevet bolesnika bez potrebe za laboratorijskim nalazima i time olakšava brzo prepoznavanje infekcije koja predstavlja opasnost po život (1). SOFA skala prikazana je u Tablici 1.

**Tablica 1. SOFA skala.**

PARAMETRI	BODOVANJE				
	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
TROMBOCITI x10 <sup>9</sup> /L	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
BILIRUBIN μmol/L	<20 μmol/L	20-33 μmol/L	34-100 μmol/L	101-204 μmol/L	>205 μmol/L
HIPOTENZIJA	BEZ	MAP<70mmHg	DOPAMIN ≤ 5 μg/kg/min ILI DOBUTAMIN U BILO KOJOJ DOZI	DOPAMIN > 5 μg/kg/min, ADRENALIN ≤0,1 μg/kg/min ILI NORADRENALIN ≤0,1 μg/kg/min	DOPAMIN > 15 μg/kg/min, ADRENALIN > 0,1 μg/kg/min ILI NORADRENALIN > 0,1 μg/kg/min
GLASGOWSKA KOMA SKALA	15	13-14	10-12	6-9	<6
KREATININ μmol/L	<106 μmol/L	107-168 μmol/L	169-300 μmol/L	301-434 μmol/L	>435 μmol/L

Preuzeto i prilagođeno iz: *Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter Pm i sur. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. working group on "sepsis-related problems" of the european society of intensive care medicine. Crit Care Med. 1998;26:1793-800. [Citirano: 1. srpnja 2024.]*

Parametar promjena mentalnog stanja koji se koristi pri izračunu SOFA i qSOFA zbrojeva objektivno se izračunava pomoću Glasgowske koma ljestvice skraćeno GCS (engl. *Glasgow coma scale*). Ljestvica ocjenjuje osobu prema 3 aspekta reakcije: otvaranje očiju, najbolji motorički i najbolji verbalni odgovor. Ukupan rezultat je zbroj bodova pojedinačnih elemenata, a iznosi od najmanje 3 do najviše 15 bodova, gdje 3 označava najgori odgovor (duboka koma ili smrt) a 15 najbolji (bolesnik je pri punoj svijesti) (6). Glasgowska ljestivca kome prikazana je u Tablici 2.

**Tablica 2.** Glasgowska ljestvica kome.

PARAMETAR	BODOVANJE
<b>OTVARANJE OČIJU</b>	
SPONTANO	4
NA POZIV	3
NA BOLNI PODRAŽAJ	2
NE OTVARA OČI	1
<b>NAJBOLJI MOTORIČKI ODGOVOR</b>	
IZVRŠAVA NAREDBE	6
LOKALIZIRA BOL	5
ODMIČE SE OD BOLNOG PODRAŽAJA	4
FLEKSIJA NA BOLNI PODRAŽAJ	3
EKSTENZIJA NA BOLNI PODRAŽAJ	2
NEMA MOTORIČKOG ODGOVORA	1
<b>NAJBOLJI VERBALNI ODGOVOR</b>	
ORIJENTIRAN	5
SMETEN	4
NEPRIMJERENO ODGOVARA	3
NERAZUMLJIVO ODGOVARA	2
NEMA VERBALNOG ODGOVORA	1

Preuzeto i prilagođeno iz: Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [citirano: 29. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/>

Sama SOFA bodovna skala, kao i qSOFA, nisu zamišljene kao samostalne definicije sepse. Stoga je bitno da neispunjavanje 2 ili više SOFA kriterija ne smije dovesti do odgode traganja za infekcijom i liječenja iste ili do odgode bilo kojeg drugog aspekta skrbi koju liječnici smatraju potrebnom (1).

Prema međunarodnom konsenzusu o definiciji sepse, septički šok definiramo kao podvrstu sepse u kojoj su se razvile teške cirkulacijske, stanične i metaboličke abnormalnosti dovoljno ozbiljne da značajno povećaju smrtnost. Rizik od smrtnosti veći je nego kod same

sepsse. Klinički, septički šok označava sepsu s vrijednosti serumskih laktata  $>2$  mmol/L te s perzistirajućom hipotenzijom koja zahtijeva vazopresore da se održi srednji arterijski tlak odnosno MAP (engl. *mean arterial pressure*)  $\geq 65$  mmHg unatoč adekvatnoj volumnoj nadoknadi. Uzimajući u obzir ove kriterije, bolnička smrtnost ovako definiranog septičkog šoka iznosi više od 40% (1).

## 1.2. Patofiziologija sepsse

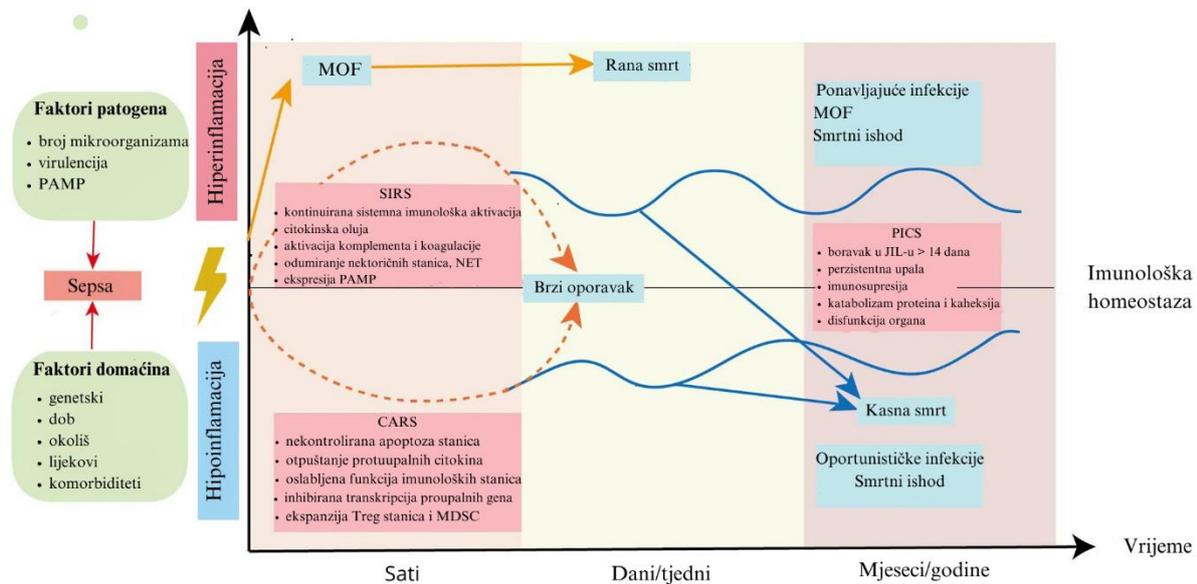
### 1.2.1. Imunološki odgovor

Infekcija uzrokuje upalni odgovor domaćina, a sami odgovor obično je lokaliziran i dobro kontroliran (7). Mikroorganizmi i njihovi sastojci (poput membranskog lipopolisaharida gram negativnih bakterija) predstavljaju molekulske obrasce povezane s patogenom odnosno PAMP (engl. *pathogen-associated molecular pattern*). Njih kao strane čestice prepoznaju receptori za prepoznavanje uzoraka (engl. *PRR - pattern recognition receptor*) kao što su sustavi receptora nalik Toll-u koji pokreću nizvodni upalni odgovor (8). Također, oštećene stanice domaćina oslobađaju svoje sastojke, kao što su unutarstanični proteini, DNK (deoksiribonukleinska kiselina) i mitohondriji, u intersticijski i vaskularni prostor. Ove molekularne obrasce povezane s oštećenjem (engl. *DAMP - damage associated molecular patterns*) također prepoznaju isti PRR sustavi te ih registriraju kao strane (9). U kontaktu sa stranim ligandima, PRR-ovi na imunološkim i endotelnim stanicama pokreću nizvodni putevi prijenosa signala, aktiviranje faktora transkripcije kao što su NF- $\kappa$ B i AP-1, koji ulaze u jezgru i povećavaju ili potiskuju transkripciju gena koji upravljaju upalnim odgovorima (10). Nuklearna translokacija NF- $\kappa$ B i aktivacija njegovog promotora posebno inducira ekspresiju više ranih aktivacijskih gena, uključujući citokine koji su povezani s upalom, a to su čimbenik nekroze tumora (TNF – engl. *tumor necrosis factor*), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i IL-6. TNF, IL-1 $\beta$  i IL-6 su citokini koji posreduju u početnom odgovoru urođenog imunološkog sustava na ozljedu ili infekciju. TNF i IL-1 $\beta$  aktiviraju endotelne stanice, privlačeći cirkulirajuće polimorfonuklearne leukocite na mjesto. Također ulaze u cirkulaciju, uzrokujući porast temperature i druge sistavne simptome. IL-6 pojačava jetrenu proizvodnju reaktanata akutne faze, uključujući C-reaktivni protein (CRP), a također potiče i promjenu u proizvodnji stanica u koštanoj srži tako da se proizvodi više polimorfonukleara (11, 12). Biomarkeri upale također imaju važnu biološku ulogu. Primjerice, CRP potiče hipotenziju i promjene u intracelularnoj

signalizaciji kalcija, proizvodnji citokina, fagocitozi i aktivaciji komplementa dok prokalcitonin inducira proizvodnju citokina i smanjuje migraciju neutrofila (13, 14).

Kod kontroliranog odgovora urođeni imunološki odgovor odmah se aktivira te cirkulirajuće imunološke stanice, kao što su makrofagi, monociti, neutrofilni te prirodne stanice ubojice, budu privučene na mjesto infekcije omogućujući fagocitozu te uklanjanje mikroorganizama i oštećenih stanica domaćina. Aktivira se i sustav komplementa koji pomaže u identifikaciji patogena i promiče fagocitozu. Osim toga, pokreće se stečeni imunološki sustav predstavljanjem antigena putem dendritičkih i drugih stanica limfocitima T i B, koji potiče proizvodnju ciljanih antitijela i osigurava memoriju za naknadnu infekciju istim patogenom (15). Endotel pomaže ovaj proces tako što se također aktivira i povećava ekspresiju molekula kao što su E-selektin, VCAM-1 i ICAM-1 koji omogućuju adheziju imunoloških stanica na površinu endotela (16). Oštećenje endotela izlaže subendotelni tkivni faktor, koji aktivira koagulacijsku kaskadu. Krajnji rezultat je adhezija i agregacija trombocita, stimulacija koagulacijskih puteva i stvaranje mikrovaskularnih tromba koji sprječavaju sustavno širenje uzročnika. Ostale promjene koje se uočavaju, primjerice pireksija, malaksalost, aktivacija hormona stresa i proteina akutne upalne faze, pomažu imunološkom odgovoru inhibicijom ili uništavanjem bakterija, poticanjem kemotaksije i povećanjem vaskularne permeabilnosti (7). Za pružanje odgovarajuće ravnoteže stanice također stvaraju protuupalne citokine (npr. IL-10) i druge medijatore (npr. prostaglandini) za odgovarajuću kontrolu upalnog odgovora. Cijeli ovaj proces je izuzetno složen i zahtijeva finu regulaciju. Iz još uvijek nepoznatih razloga, imunološki i upalni procesi koji se odvijaju tokom infekcije mogu postati neregulirani i kompromitirani i zahvaćeni organ kao i udaljeni organi te dovesti do funkcionalnih abnormalnosti i potencijalno po život opasnih posljedica (7). Genetski čimbenici i čimbenici okoline, dob, spol, komorbiditeti, nutritivni status, lijekovi (npr. imunosupresivi), virulencija patogena i mjesto infekcije pridonose izrazitoj varijaciji u odgovoru pojedinca na infekciju (7). Mnogo bolesnika sa sepsom može doživjeti relativno kratku fazu hiperinflamacije, no unatoč tome podložni su razvoju imunokompromitiranih stanja zbog produljene hospitalizacije i oporavka (17). Pretjerana aktivacija PRR-a u sepsi dovodi do prekomjerne proizvodnje ili supresije citokina, hormona, i drugih posrednika koji često imaju kontrastne efekte. Na primjer, ove molekule mogu pojačati ili suzbiti upalu, djelovati pro ili antikoagulantno ili uzrokovati mikrovaskularnu vazodilataciju ili vazokonstrikciju (15, 16, 18). Može doći do prekomjernog izlaska citokina i drugih signalnih medijatora u cirkulaciju putem krvi ili limfe koja otječe iz zahvaćenog mjesta infekcije, a zatim do vaskularnih mreža u nezahvaćene organe. Bakterije i drugi patogeni također se mogu širiti po tijelu kroz krvni i limfni sustav (19). Supresija

imunološkog sustava može se razviti u različitim fazama sepse i karakterizirana je lučenjem protuupalnih citokina, apoptozom T stanica, B stanica i dendritičnih stanica, iscrpljenošću T stanica i proliferacijom protuupalnih imunoloških stanica poput regulatornih T stanica i mijeloidnih supresorskih stanica (engl. *MDSC - myeloid-derived suppressor cells*). Imunološka supresija se dodatno pojačava smanjenom ekspresijom ljudskog leukocitnog antigena i antigena D (HLA-DR) te pojačanom ekspresijom proteina programirane stanične smrti 1 (PD-1) i njegovog odgovarajućeg liganda (PD-L1) (20). Ova istodobna postojanost upalnih i protuupalnih odgovora te njihova neravnoteža naposljetku kulminiraju ponavljajućim i perzistentnim infekcijama, disfunkcijom organa i konačno smrtnim ishodom za bolesnika (17). Patofiziologija sepse i disreguliran imunološki odgovor u sepsi prikazani su na Slici 1.



**Kratice:** PAMP - molekularni obrasci povezani s patogenom, MOF – višestruko zatajenje organa, SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora, CARS – kompenzatorni protuupalni odgovor, PICS – sindrom postintenzivne skrbi, MDSC – mijeloidne supresorske stanice

**Slika 1.** Patofiziologija sepse. Preuzeto i prilagođeno iz: Cao M, Wang G, Xie J. *Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. Cell Death Discov.* 2023;9:465. [Pristupljeno: 1. srpnja 2024.]

### 1.2.2. Poremećaj cirkulacije i koagulacije

U krvožilnom sustavu promjene se javljaju i na makro i na mikrovaskularnoj razini. Srce može biti izravno zahvaćeno, što rezultira depresijom miokarda te sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom lijeve i/ili desne klijetke. Depresija miokarda može biti dovoljno teška da kompromitira protok krvi u tjelesne organe što rezultira hipoperfuzijom organa. U ranim fazama sepse može doći do povećane vaskularne propusnosti i pretjeranog curenja plazme i onkotskih proteina u intersticijalne ekstravaskularne prostore, što rezultira hipovolemijom i edemom. Ovo se može dodatno pogoršati gubitkom tekućine kroz znojenje, povraćanje, proljev, ileus i prekomjerno disanje na usta, kao i zbog smanjenog unosa zbog gubitka apetita (7). Na protok krvi također utječu promjene u vaskularnom tonusu kao i odgovor krvnih žila na kateholamine, tzv. vaskularna hiporeaktivnost. Prepoznato je više mehanizama koji dovode do smanjenja vaskularnog tonusa a uključuju prekomjernu proizvodnju dušikova oksida indukcijom inducibilne NOS (sintaza dušikova oksida), otvaranje kalijevih kanala i smanjenje broja (engl. *down regulation*) adrenergičkih receptora (21). Ovaj gubitak vaskularnog tonusa uz depresiju miokarda i hipovolemiju može dovesti do jake hipotenzije i hipoperfuzije organa (7). Također, aktiviraju se putevi zgrušavanja uz često prisutne abnormalne laboratorijske nalaze (22). Promjena u ekspresiji različitih prokoagulantnih i antikoagulantnih proteina, uključujući trombomodulin, tkivni faktor, von Willebrandov faktor, inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) i aktivirani protein C, rezultira prijelazom endotela iz antikoagulantnog stanja u prokoagulantno stanje (11). Prokoagulantno stanje povezano je s povećanom učestalosti tromboembolije, djelomično i zbog smanjene tjelesne aktivnosti povezane s lošim općim stanjem (7).

### 1.3. Klinička manifestacija po sustavima

Klinička slika i tijek sepse mogu biti modificirani već postojećim akutnim bolestima, komorbiditetima, lijekovima i intervencijama. Znakovi i simptomi sepse često uključuju više organskih sustava (23).

#### 1.3.1. Kardiovaskularni sustav

Vazodilatacija arterija i vena dovodi do hipotenzije koja može biti ozbiljna. Osim toga, depresija miokarda opažena je u do 60% septičkih bolesnika i naziva se septička

kardiomiopatija (24). Obično se opažaju i blago povišene razine troponina koje se mogu povezati s težinom sepse (11).

### 1.3.2. Pluća

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) je ozbiljna komplikacija sepse sa značajnim utjecajem na morbiditet i mortalitet, a učestalost u bolesnika sa sepsom je 7% (25). U ARDS-u ozljeda pluća posredovana citokinima rezultira povećanom propusnošću alveolarnog i kapilarnog endotela uzrokujući nekardiogeni plućni edem koji smanjuje oksigenaciju i ventilaciju s rezultirajućom akutnom respiracijskom insuficijencijom hipoksičnog tipa. Razvoj hipoksije i metaboličke acidoze rezultira značajnom tahipnejom (26). Mehanizam ozljede pluća u ARDS-u može nastati izravno i neizravno. Izravno oštećenje plućnog epitela događa se, primjerice, prilikom pneumonije ili aspiracije kiselog želučanog sadržaja koji pritom neposredno oštećuje plućni epitel. Neizravno oštećenje uzrokovano je sistemnim oštećenjem endotela nastalim posljedično proizvodnjom i otpuštanjem upalnih medijatora tokom sepse, apoptozom alveolarnih stanica, taloženjem kolagena i fibronektina te proizvodnjom peroksinitrita. Primarni cilj liječenja ARDS-a je osigurati adekvatnu ventilaciju pluća neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom i poboljšati dostavu kisika u tkiva (25, 26).

### 1.3.3. Bubrezi

Akutna ozljeda bubrega povezana sa sepsom značajno doprinosi morbiditetu i mortalitetu od sepse (27). Čimbenici rizika za razvoj akutne ozljede bubrega su starija dob, kronična bubrežna bolest i kardiovaskularne bolesti (28). Patofiziologija je multifaktorska, uključujući hemodinamske promjene, endotelnu disfunkciju, upalu bubrežnog parenhima i opstrukciju tubula nekrotičnim stanicama i detritusom (29). Brza nadoknada volumena, sprječavanje hipotenzije i izbjegavanje uporabe nefrotoksičnih sredstava, kao što je intravenski jodni kontrast, može pomoći u ublažavanju rizika od razvoja akutne bubrežne ozljede. Ukoliko se ozljeda razvije, naglasak je na pažljivom doziranju lijekova, izbjegavanju preopterećenja volumenom primjenom diuretika te stalnom nadzoru elektrolita (30). Dio bolesnika zahtijeva nadomjesno bubrežno liječenje dijalizom.

#### 1.3.4. Hematološki sustav

Primarne hematološke manifestacije su anemija, leukocitoza, neutropenija, trombocitopenija i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK). Anemija je posljedica upale, skraćenog preživljavanja crvenih krvnih stanica i hemolize. DIK se manifestira trombocitopenijom, produljenjem protrombinskog vremena, produljenjem aktiviranog parcijalnog trombotoplastinskog vremena uz smanjen antritrombin III. Klinička slika DIK-a u sepsi može biti krvarenje iz više mjesta ili tromboza malih i srednjih krvnih žila. U bolesnika s krvarenjem iz više mjesta treba razmotriti nadoknadu trombocita i faktora koagulacije (31).

#### 1.3.5. Gastrointestinalni sustav

Septička jetrena disfunkcija dijagnosticira se porastom koncentracije bilirubina većim od 34  $\mu\text{mol/l}$  i koagulopatijom s INR-om (engl. *international normalised ratio* – međunarodni standardizirani omjer) većim od 1,5 (32). Patofiziologija se pripisuje hemodinamskim, staničnim, molekularnim i imunološkim promjenama koje dovode do hipoksije parenhima. Kliničke manifestacije uključuju ishemijski hepatitis, kolestazu izazvanu sepsom, koagulopatiju i hiperamonijemiju, što uzrokuje jetrenu encefalopatiju (33). Zatajenje jetre je rijetka, ali značajna komplikacija septičkog šoka, javlja se u manje od 2% septičkih bolesnika, s izrazitim utjecajem na morbiditet i mortalitet (34).

#### 1.3.6. Endokrini sustav

Hiperglikemija je česta u septičkih bolesnika i pripisuje se povećanom izlučivanju glukagona, kateholamina i kortizola usred stresa te inzulinske rezistencije inducirane oslobađanjem citokina (35). Glukozu treba često pratiti u septičkom šoku, s ciljem održavanja glukoze u krvi nižom od 10  $\text{mmol/l}$ , uz izbjegavanje preagresivne kontrole i povezanih hipoglikemijskih epizoda (32). Uz metaboličku disregulaciju, 8% do 9% bolesnika s teškom sepsom ima insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, što može dodatno pridonijeti neosjetljivosti na kateholamine (36). Bolesnici sa sepsom također imaju manjak vazopresina zbog iscrpljivanja zaliha, povećane aktivnosti vazopresinaze i inhibicije proizvodnje vazopresina posredovane dušikovim oksidom (37).

### 1.3.7. Neurološke manifestacije

Septička encefalopatija česta je manifestacija sepse i septičkog šoka. Simptomi mogu biti promjena mentalnog statusa, promjene u ciklusu spavanja/budnosti, dezorijentacija, uznemirenost i halucinacije. Promijenjen mentalni status može biti jedini znak sepse u starijih bolesnika. Žarišni deficiti nisu tipični za septičku encefalopatiju i trebaju se procijeniti slikovnom dijagnostikom mozga (38). U slučaju značajnih promjena u mentalnom statusu, nekim bolesnicima može biti potrebna endotrahealna intubacija radi zaštite dišnih putova (23). Druge reverzibilne uzroke encefalopatije, kao što su hipoksemija, hiperkapnija, hipoglikemija, hiponatrijemija ili hipernatrijemija, toksičnost lijeka, hiperamonijemija i insuficijencija štitnjače, treba brzo provjeriti i isključiti (11).

### 1.4. Dijagnostika i laboratorijski parametri

Sepsa je složen sindrom koji oblikuju čimbenici patogena i čimbenici domaćina (spol, rasa i druge genetske determinante, dob, komorbiditeti, okoliš). Ono po čemu se sepsa razlikuje od infekcije je nenormalan ili nereguliran odgovor domaćina uz prisutnost disfunkcije organa. Disfunkcija organa izazvana sepsom može biti okultna, stoga prisutnost disfunkcije treba razmotriti kod svakog bolesnika s infekcijom. Isto tako, neprepoznata infekcija može biti uzrok novonastale disfunkcije organa. Svaka neobjašnjiva disfunkcija organa stoga treba skrenuti pozornost na mogućnost podležeće infekcije (1). Rano prepoznavanje i liječenje sepse i septičkog šoka ključni su za poboljšanje ishoda. Znakovi i simptomi sepse su nespecifični i često oponašaju više drugih bolesti. Dijagnoza sepse je složena zbog široke diferencijalne dijagnoze, a zahtijeva kombinaciju kliničke procjene, vitalnih znakova i laboratorijskih parametara uz pomoć različitih alata za probir, primjerice qSOFA i SOFA. SOFA zbroj se koristi za definiranje sepse i ima dijagnostičku i prognostičku vrijednost. Traganje za izvorom infekcije uz pomoć mikrobioloških kultura te slikovne dijagnostike ključno je za pružanje ciljane antimikrobne terapije, nadzor bolesti i intervencijsku kontrolu izvora (39, 40). Najčešći izvori infekcije kod sepse su bakterijska upala pluća i infekcije mokraćnog sustava (41).

Laboratorijska obrada kod bolesnika sa sumnjom na sepsu, uključujući kompletnu krvnu sliku, biokemiju, acidobazni status arterijske krvi i upalne parametre, ključna je za dijagnozu, stratifikaciju rizika i prognozu. Važni laboratorijski parametri koji se koriste u kliničkoj praksi kod sumnje na sepsu uključuju CRP, laktate i prokalcitonin (PCT) (39).

C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne upalne faze. Sintetizira se u jetri i pod izravnom je transkripcijskom kontrolom interleukina-6 (IL-6) i neizravnom kontrolom IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i drugih citokina. CRP raste proporcionalno stupnju upale. Razine u serumu određene su brzinom proizvodnje, počinju rasti unutar 6 do 12 sati i dosežu vrhunac za 2 do 3 dana; na razine može utjecati jetrena disfunkcija s obzirom na podrijetlo iz jetre (13, 42). Razina CRP-a korelira s težinom upale i pada kao odgovor na antibiotsku terapiju ako je porast uzrokovan infekcijom. Trajno povišene razine CRP-a povezane su s lošijim ishodom (43). CRP je koristan kao pokazatelj sustavne upale, ali se smatra manje pouzdanim od prokalcitonina za bakterijsku infekciju. Početak i porast CRP-a kao odgovor na infekciju su sporiji u usporedbi s prokalcitoninom (44).

Prokalcitonin je prekursor hormona kalcitonina kojeg izlučuju neendokrine, parenhimske stanice u brojnim tkivima kao odgovor na upalne citokine (TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  i bakterijske toksine kao što je lipopolisaharid). PCT je proučavan kao mjerilo za početak i prekid antibiotske terapije (45). Serijske razine PCT-a, s granicom od <0,5 ug/l ili smanjenjem za >80% od vršnih razina, pomažu u ranijem prekidu uzimanja antibiotika u hemodinamski stabilnih bolesnika. Studije su pokazale da korištenje PCT-a za usmjeravanje trajanja liječenja antibioticima poboljšava smrtnost i smanjuje izloženost antibioticima (45, 39).

Laktati su važan parametar u septičkom šoku. Prema zadnjoj definiciji, septički šok se definira kao perzistirajuća hipotenzija koja zahtijeva vazopresore uz vrijednost serumskih laktata >2 mmol/l (1). Smatraju se osjetljivim, ali nespecifičnim markerom za septički šok. Porast laktata vidljiv kod sepse i septičkog šoka ima više uzroka, a neki od njih su tkivna hipoksija, disfunkcija jetre, disfunkcija mitohondrija unatoč odgovarajućoj dostupnosti kisika te aerobna glikoliza potaknuta stimulacijom beta-2 adrenergičkih receptora povišenim razinama endogenih katekolamina (46). Istraživanja pokazuju pozitivnu povezanost između viših razina laktata i povećane smrtnosti (47).

Od ostalih korisnih laboratorijskih parametara kompletna krvna slika daje podatke o broju trombocita i leukocita. Trombocitoza ili trombocitopenija mogu se vidjeti u bolesnika s infekcijom. Zbog potrošnje trombocita, trombocitopenija se često viđa u bolesnika sa sepsom i septičkim šokom. Trombocitopenija je prediktor povećane smrtnosti u bolesnika sa sepsom i sastavna je komponenta SOFA zbroja (48). Upalni odgovor i oštećenje endotela u sepsi dovode do aktivacije i potrošnje trombocita. Interakcija trombocita s PAMP, neutrofilima i oštećenje endotela u sepsi dovodi do potrošnje trombocita uz istodobnu mikrovaskularnu trombozu, što dovodi do mikrovaskularne okluzije, izravno doprinoseći zatajenju organa (48).

Broj leukocita je najčešće korišten parametar za ispitivanje infekcije, ali je i najmanje pouzdan. Sepsa može uzrokovati ili leukocitozu ili leukopeniju, a gotovo polovica bolesnika koji dolaze u bolnicu s bakterijemijom imaju normalne leukocite (49). „Pomak ulijevo“ predstavlja povećanu proizvodnju i oslobađanje nezrelih granulocita u perifernu cirkulaciju. Ovaj se proces događa sekundarno nakon proizvodnje citokina i ima relativno nisku osjetljivost, ali visoku specifičnost za infekciju. Stoga, ako je „pomak ulijevo“ prisutan, to treba smatrati potencijalnim dokazom sepse dok se ne dokaže suprotno. Međutim, oslobađanje nezrelih stanica iz koštane srži često je odgođeno i obično se događa najmanje 12 do 24 sata nakon kliničke infekcije. To može uzrokovati izostanak „pomaka ulijevo“ kada se bolesnik prvi put prezentira sa sepsom (48).

## **1.5. Liječenje sepse i septičkog šoka**

Sepsa je primarni uzrok smrti od infekcije, osobito ako se ne prepozna i ne liječi odmah (1). Međunarodne preporuke za liječenje sepse i septičkog šoka detaljno obrađuje dokument pod nazivom *Surviving sepsis campaign* (SCC), a zadnje su preporuke objavljene 2021. godine. Ove smjernice naglasak stavljaju na izrazitu važnost brzog započinjanja resuscitacije i liječenja (32).

### **1.5.1. Nadoknada volumena**

Pravovremena resuscitacija tekućinom odmah po prepoznavanju sepse ključna je za rješavanje hipoperfuzije tkiva kod sepse i septičkog šoka. Prema zadnjim smjernicama preporučuje se početni bolus intravenskih kristaloida od najmanje 30 ml/kg. Smjernice daju prednost kristaloidima jer ne postoje dokazi o boljoj učinkovitosti ili smanjenom mortalitetu kod ostalih vrsta tekućina. Većini bolesnika je potrebno kontinuirano davanje tekućine nakon početne resuscitacije. Bitno je procijeniti rizik nakupljanja tekućine i potencijalnu štetnost povezanu s preopterećenjem tekućinom u smislu plućnog edema i progresijom akutne ozljede bubrega. Jedno od najvažnijih načela zbrinjavanja složenih septičkih bolesnika je potreba za detaljnom inicijalnom procjenom i stalnom ponovnom procjenjivanju odgovora na liječenje. Kako bi se izbjegla prekomjerna i premala nadoknada, davanje tekućine nakon početne resuscitacije treba biti vođeno pažljivom procjenom statusa intravaskularnog volumena i perfuzije organa. Za procjenu volumnog statusa i praćenja nadoknade tekućine smjernice daju prednost dinamičkim parametrima koji uključuju varijaciju udarnog volumena (engl. *stroke*

*volume variation*), varijaciju pulsog tlaka (engl. *pulse pressure variation*) te ehokardiografiju i druge ultrazvučne procjene hemodinamike (32).

### 1.5.2. Antibiotičko liječenje

Rana primjena odgovarajućih antimikrobnih lijekova jedna je od najučinkovitijih intervencija za smanjenje smrtnosti u bolesnika sa sepsom (50). Preporučeno je uzeti odgovarajuće mikrobiološke kulture prije početka empirijske antimikrobne terapije u bolesnika sa sumnjom na sepsu ili septički šok, osim ako to ne rezultira značajnim kašnjenjem u početku terapije (tj. > 45 min). Odgovarajuće hemokulture uključuju najmanje dva seta (2 aerobne i 2 anaerobne kulture). Empirijsku terapiju širokog spektra s jednim ili više intravenskih antibiotika za pokrivanje mogućih vjerojatnih patogena treba započeti odmah, a treba je suziti nakon što se identificira patogen i utvrdi osjetljivost na antibiotike ili prekinuti ako se donese odluka da bolesnik nema infekciju (51). Žurno davanje antimikrobnih lijekova, međutim, mora biti uravnoteženo u odnosu na potencijalne štetne učinke povezane s davanjem nepotrebnih antimikrobnih lijekova bolesnicima bez infekcije. To uključuje niz nuspojava kao što su alergijske reakcije i reakcije preosjetljivosti, oštećenje bubrega, trombocitopenija, infekcija bakterijom *Clostridioides difficile* te razvoj antibiotske rezistencije (52, 53).

### 1.5.3. Vazopresorna i inotropna potpora

Hitno uspostavljanje odgovarajućeg perfuzijskog tlaka u vitalnim organima ključni je dio liječenja. Preporučeno je da srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*, MAP) za odrasle sa septičkim šokom na vazopresorima iznosi najmanje 65 mmHg da bi se osigurala adekvatna perfuzija organa. Ako se krvni tlak ne uspostavi nakon početne resuscitacije tekućinom, treba započeti s primjenom vazopresora unutar prvog sata kako bi se postigao ciljani MAP. Prema smjernicama, prvi izbor lijeka u vazopresornoj potpori je noradrenalin, a ukoliko se noradrenalinom ne postigne zadovoljavajući MAP u terapiju se dodaje vazopresin (32). Disfunkcija miokarda izazvana sepsom glavni je uzrok hemodinamske nestabilnosti i povezana je s lošijim ishodima bolesnika sa septičkim šokom. Inotropna potporna terapija može biti od koristi u bolesnika s perzistentnom hipoperfuzijom usprkos odgovarajućoj nadoknadi tekućine, te u bolesnika s disfunkcijom miokarda, a najčešće korišteni lijekovi su dobutamin i adrenalin (54). Inotropni lijekovi podižu minutni volumen, povećavaju raspoloživost kisika te smanjuju koncentraciju laktata i ispravljaju acidozu (32).

#### 1.5.4. Kontrola glukoze

U slučaju hiperglikemije, glukozu u krvi treba održavati <10 mmol/l intravenskim inzulinom, a agresivnija kontrola je kontraindicirana zbog mogućih češćih epizoda hipoglikemije (55).

#### 1.5.5. Ventilacijska potpora

Bolesnici koji imaju hipoksiju bez hiperkapnije liječe se visokim koncentracijama inhaliranog kisika koji se može isporučiti preko nosne kanile, maske za lice sa spremnikom ili Venturijeve maske. Neinvazivna ventilacija (NIV) je izbor za bolesnike s teškom hipoksijom koji zahtijevaju dodatnu potporu disanja. Uspoređujući neinvazivnu ventilaciju s invazivnom ventilacijom, neinvazivna ventilacija može postići slične učinke u određenih bolesnika, što uključuje poboljšanu izmjenu plinova i smanjeni rad disanja uz izbjegavanje komplikacija povezanih s intubacijom i potrebnom sedacijom (32). Ipak, pažljivo praćenje respiratornih parametara od velike je važnosti u prepoznavanju bolesnika kojima će biti potrebna intubacija i mehanička ventilacija zbog zamora respiratornih mišića te zaštite dišnih puteva (11). Međunarodne smjernice za liječenje sepse (SSC) kod bolesnika sa teškom hipoksijom zbog ARDS-a također preporučuju ventilaciju potruške, jer je velikom metaanalizom iz 2017. godine dokazano poboljšano preživljenje i brži oporavak u bolesnika koji su bili ventilirani u pronacijskom položaju više od 12 sati dnevno (32, 56). Ukoliko se razvije ARDS tokom sepse, adekvatna ventilacija pluća povećava isporuku kisika u tkiva te smanjuje morbiditet i mortalitet (26).

#### 1.5.6. Nadomjesna bubrežna terapija

Skoro svaki drugi kritični bolesnik sa sepsom razvit će akutnu ozljedu bubrega (AOB). Istraživanja pokazuju da je incidencija AOB oko 40% u bolesnika sa sepsom dok je incidencija u bolesnika sa septičkim šokom čak 41-64% (57-59).

Prema smjernicama KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), AOB je definirana kao bilo što od navedenog:

- porast serumskog kreatinina  $\geq 26 \mu\text{mol/l}$  unutar 48 sati
- porast serumskog kreatinina  $\geq 1,5$  puta od početne vrijednosti u proteklih sedam dana

- volumen urina <0,5 ml / kg / sat kroz 6 sati (60).

AOB se dijeli u tri stupnja prema oštećenju bubrežne funkcije, pri čemu je svaki rastući stupanj povezan s uvećanim mortalitetom i većom potrebom za bubrežnom nadomjesnom terapijom (RRT – engl. *renal replacement therapy*) (59). Prema KDIGO smjernicama, indikacije za početak nadomjesne bubrežne terapije u bolesnika s AOB uključuju teški i refraktorni poremećaj elektrolita, poremećaj acidobazne ravnoteže ili disbalans tekućine (npr. veliko preopterećenje volumenom i/ili nedovoljno izlučivanje urina), bez obzira na prisutnost sepse. Nadomjesna bubrežna terapija može se provoditi kontinuirano i intermitentno. Kontinuirana nadomjesna bubrežna terapija, odnosno CRRT (engl. *continuous renal replacement therapy*), uključuje kontinuiranu veno-vensku hemodijalizu ili CVVHD (engl. *continuous veno-venous hemodialysis*) i kontinuiranu veno-vensku hemodijafiltraciju ili CVVHF (engl. *continuous veno-venous hemodiafiltration*). CRRT je terapija izbora prema smjernicama KDIGO u odnosu na intermitentnu hemodijalizu kod bolesnika s teško kompromitiranom hemodinamikom zbog sporijeg i manje agresivnog uklanjanja viška tekućine i dušičnih spojeva (60).

#### 1.5.7. Ostalo liječenje

Za odrasle sa septičkim šokom i stalnom potrebom za vazopresorskom terapijom preporuča se intravenska primjena kortikosteroida. Doza hidrokortizona je tipično 200 mg/dan. Za bolesnike s rizikom gastrointestinalnog krvarenja preporuka je profilaksa stresnog ulkusa. Kritični bolesnici izloženi su riziku od duboke venske tromboze (DVT) kao i plućne embolije (PE), stoga je indicirana farmakološka profilaksa venske tromboembolije osim ako ne postoji kontraindikacija za takvu terapiju. U septičnih bolesnika s teškom metaboličkom acidozom ( $\text{pH} \leq 7,2$ ) i akutnom ozljedom bubrega (stupanj 2 ili 3) preporučeno je uvođenje natrijevog bikarbonata (32). Rana primjena enteralne prehrane u bolesnika sa sepsom i septičkim šokom ima potencijalne prednosti povezane s održavanjem cjelovitosti sluznice tankog i debelog crijeva, sprječavanjem atrofije crijevnih resica, stanjivanja crijevne stijenke, smanjenjem upalnog odgovora i modulacijom metaboličkih odgovora koji mogu smanjiti inzulinsku rezistenciju. Enteralnom nutricijom smanjuje se i translokacija bakterija i endotoksina iz gastrointestinalnog sustava u cirkulaciju (61).

## 1.6. Ishodi sepse

Smrtnost od sepse i septičkog šoka ovisi o dobi, komorbiditetima, uzročniku, terapiji i zatajenju organa. S druge strane, sepsa utječe na kvalitetu života preživjelih nakon otpusta iz bolnice (62). Septični slučajevi obično se viđaju u hitnoj službi, a vrijeme do prijema na odjel ili jedinicu intenzivnog liječenja te početak terapije uvelike utječu na ishod bolesti i duljinu boravaka u bolnici. Odgoda liječenja iz bilo kojeg razloga rezultirati će teškim i dugotrajnim komplikacijama, uključujući smrt (32). Postoji nekoliko alata koji služe kao prediktori bolničkog mortaliteta te ishoda u kritičnih bolesnika ili koji mogu objektivno kvantificirati razinu disfunkcije organa. Jedan od češće korištenih alata u jedinicama intenzivnog liječenja je SAPS II (engl. *simplified acute physiology score*). Svi parametri koji se boduju u SAPS II zbroju temelje se na podacima prikupljenima u prva 24 sata boravka bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Ukupan zbroj iskazuje se u postotku te on označava predviđeni bolnički mortalitet (63). Pred bolesnicima koji prežive dulje razdoblje liječenja sepse na intenzivnoj njezi obično je dugotrajan i težak oporavak (32). Procjenjuje se da u roku od tri mjeseca 40% preživjelih od sepse ponovno bude hospitalizirano (64). Naime, poremećaj imunološkog odgovora igra važnu ulogu u patofiziologiji i kliničkom tijeku sepse. Nakon otpusta imunološki odgovor se može vratiti na stanje prije sepse, međutim, mnogi preživjeli kasnije podlegnu sekundarnim infekcijama zbog imunosupresije, kritične kronične bolesti, sindromu nakon sepse i sindromu nakon intenzivne njege što ozbiljno utječe na kvalitetu života i kasnu smrtnost. Trajna imunološka disfunkcija izazvana sepsom dugoročno može dovesti do smrti (65). Kako bi se spriječile akutne i kronične komplikacije, liječenje bolesnika sa sepsom i septičkim šokom obično uključuje multidisciplinarni pristup koji se sastoji od liječnika iz više užih specijalnosti, fizioterapeuta, psihologa i medicinskih sestara te je obično potrebno najmanje tri mjeseca za rehabilitaciju preživjelog od sepse (64).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Prikazati demografska i klinička obilježja bolesnika koji su liječeni zbog sepse u internističkoj intenzivnoj jedinici u razdoblju od 18 mjeseci.
2. Procijeniti razlike u ishodima liječenja ovisno o dobi, spolu, prethodnim bolestima, ulaznim laboratorijskim parametrima, ishodištu sepse te mikrobiološkom izolatu.
3. Procijeniti moguće kliničke i demografske prediktore u ishodu sepse kod bolesnika koji su liječeni u internističkoj intenzivnoj jedinici u našoj populaciji.

Hipoteze istraživanja bile su:

1. Postoje značajne razlike u ishodima ispitanika koji su liječeni u internističkoj intenzivnoj jedinici zbog sepse ovisno o dobi, spolu, prethodnim bolestima, ulaznim laboratorijskim parametrima, ishodištu sepse te mikrobiološkom izolatu.
2. Na temelju nekih početnih kliničkih parametara moguće je procijeniti ishode ispitanika koji su liječeni u internističkoj intenzivnoj jedinici zbog sepse.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Dizajn istraživanja

U cilju istraživanja demografskih, kliničkih i drugih osobitosti bolesnika sa sepsom koji su liječeni u internističkoj intenzivnoj jedinici, provedena je jedna opservacijska retrospektivna presječna studija. Istraživanje je u cijelosti provedeno u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Zavoda za intenzivnu medicinu s kliničkom farmakologijom i toksikologijom Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split. Ova internistička intenzivna jedinica ima osam mjesta za liječenje intenzivnih bolesnika i namijenjena je internističkim kritičnim bolesnicima, uključujući i bolesnike sa teškom sepsom ili septičkim šokom.

### 3.2. Ispitanici

Analizirana populacija sastojala se od odraslih bolesnika koji su zaprimljeni u JIL Zavoda za intenzivnu medicinu s kliničkom farmakologijom i toksikologijom Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split tijekom promatranog razdoblja od 18 mjeseci (od 15. studenog 2022. do 15. svibnja 2024. godine).

Ispitanici uključeni u istraživanje bili su oni bolesnici koji su u navedenom razdoblju zaprimljeni u internističku JIL zbog sepse, uključujući i septički šok. Odluku o prijemu u JIL donio je dežurni liječnik ovisno o prosudbi težine kliničke slike.

Uvjet za uključenje u istraživanje bio je da je sepsa bila jedna od zaključnih dijagnoza pri otpustu bolesnika (glavna ili dodatna dijagnoza), bez obzira na dodatne dijagnoze. Sepsa i septički šok su definirani prema zadnjem međunarodnom koncensusu o definiciji sepse i septičkog šoka (1). Naime, sepsa je prema navedenom koncensusu definirana kao po život opasna disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju. Pri tome je disfunkcija organa kao posljedica infekcije identificirana kao akutna promjena ukupnog SOFA (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*) bodovnog sustava  $\geq 2$  boda (2). Septički šok je podvrsta sepse sa teškim hemodinamskim, staničnim i metaboličkim otklonima koji produbljuju težinu stanja bolesnika i povećavaju smrtnost. Prema navedenom međunarodnom koncensusu septički šok je definiran kao sepsa s trajnom arterijskom hipotenzijom koja zahtijeva vazopresore za održavanje srednjeg arterijskog tlaka (MAP)  $\geq 65$  mm Hg uz razinu laktata u serumu  $> 2$  mmol/l (1).

Isključni kriteriji bili su druge zaključne dijagnoze koje nisu sepsa, bez obzira na radnu dijagnozu sepse kao razlog zaprimanja u JIL.

Podaci o ispitanicima prikupljeni su iz središnje elektroničke bolničke evidencije i uključuju prethodne bolesti, demografske karakteristike, laboratorijske pretrage pri prijemu u JIL, analizu plinova u arterijskom uzorku krvi pri prijemu u JIL, kriterije septičkog šoka, broj dana liječenja dijalizom, broj dana liječenja mehaničkom ventilacijom, broj dana liječenja u JIL-u, broj dana liječenja u bolnici, broj dana korištenja vazopresornih lijekova, smrtni ishod tijekom hospitalizacije, mikrobiološki izolat, vjerojatno izvorište sepse, te broj bodova po SAPS II bodovnom sustavu, kao i izračunatu prediktivnu smrtnost prema SAPS II bodovnom sustavu (66).

### **3.3. Etičla načela**

Protokol studije odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC Split s brojem odobrenja 520-03/24-01/122, datum odobrenja: 24. 05. 2024. godine. Plan istraživanja usklađen je s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

### **3.4. Statistička analiza**

Podaci su prikazani za kvantitativne varijable kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija, odnosno kao broj sa postotkom za kvalitativne varijable. Razlike u distribuciji kvalitativnih podataka između skupina testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Kvantitativni podaci između dvaju skupina ispitanika uspoređivani su pomoću neuparenog Studentovog-t testa. Korelacije između kvantitativnih podataka izračunate su kao značajnost Pearsonovog koeficijenta korelacije. Za neke od korelacija konstruiran je graf linearne regresije i izračunate regresijske jednadžbe. *P* vrijednosti  $<0,05$  smatrane su značajnima. Statistička analiza provedena je softverom SPSS za Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 26.0, Armonk, NY, SAD).

## **4. REZULTATI**

Tijekom 18-mjesečnog opserviranog razdoblja, u internistički JIL primljeno je ukupno 766 kritičnih bolesnika. Od toga je uključene kriterije zadovoljilo 95 bolesnika koji su uključeni u ovo istraživanje, 41 muškarac (43,2%) i 54 žene (56,8%). To znači kako je od svih ispitanika zaprimljenih u JIL u promatranom razdoblju 12.4% definirano kao sepsa. Dijagnoze utvrđene prije hospitalizacije i prijema u JIL skupno su prikazane za sve ispitanike u Tablici 3.

**Tablica 3.** Prethodno utvrđene dijagnoze u svih ispitanika.

Prethodno utvrđene dijagnoze	Broj	Postotak
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	51	31,3
ŠEĆERNA BOLEST TIP 2	33	20,2
KRONIČNO BUBREŽNO ZATAJENJE	14	8,6
METASTATSKA MALIGNNA BOLEST	9	5,5
KARDIOMIOPATIJA	9	5,5
KRONIČNA OPSTRUKCIJSKA BOLEST PLUĆA	6	3,7
JETRENA CIROZA	4	2,5
ŠEĆERNA BOLEST TIP 1	4	2,5
HIPOTIREOZA	4	2,5
MULTIPLI MIJELOM	4	2,5
PARKINSONIZAM	4	2,5
DEMENCIJA	2	1,2
HEMIPAREZA	2	1,2
HEPATITIS C	2	1,2
NARKOMANIJA	2	1,2
KRONIČNI PANKREATITIS	1	0,6
ALKOHOLIZAM	1	0,6
AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA	1	0,6
HEPATITIS B	1	0,6
HIPERTIREOZA	1	0,6
KRONIČNA LIMFATIČKA LEUKEMIJA	1	0,6
KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA	1	0,6
KRONIČNI GASTRITIS	1	0,6
KRONIČNI KOLITIS	1	0,6
MULTIPLA SKLEROZA	1	0,6
PARAPLEGIJA	1	0,6
REUMATOIDNI ARTRITIS	1	0,6
PLUĆNA TUBERKULOZA	1	0,6

Ukupno je bilo 15 ispitanika (14,9%) koji su imali neku prethodno utvrđenu malignu bolest. Postojanje maligne bolesti nije statistički značajno djelovalo na distribuciju smrtnog ishoda između ispitanika ( $P=0,222$ ). Isto tako, postojanje maligne bolesti nije značajno djelovalo na učestalost razvoja septičkog šoka ( $P=0,361$ ).

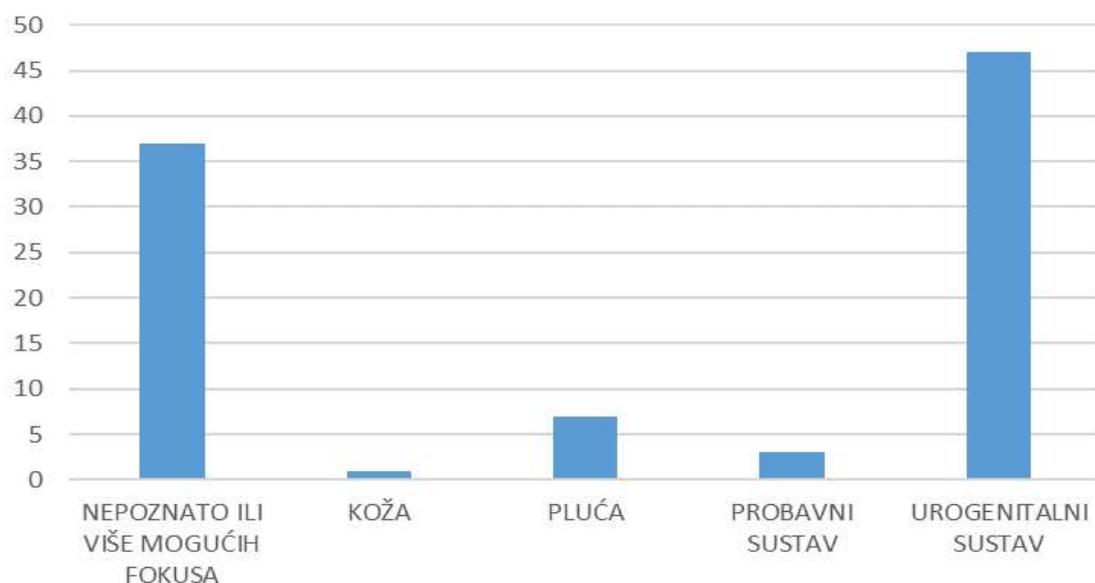
Klinički pokazatelji u trenutku prijema u intenzivnu jedinicu zajedno s kliničkim ishodima za sve ispitanike prikazani su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Prikaz kliničkih ishoda i kliničkih pokazatelja u trenutku prijema u intenzivnu jedinicu u svih ispitanika.

	<b>X±SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
dob (godine)	75,61±10,56	32,00	98,00
glukoza (mmol/l)	11,26±9,30	1,90	48,80
leukociti (x10 <sup>9</sup> /l)	21,96±21,11	0,60	177,20
trombociti (x10 <sup>9</sup> /l)	235,07±139,84	26,00	681,00
PV (% udjela/100)	0,71±0,35	0,11	1,63
aPTV (sekundi)	37,84±22,27	18,20	160,00
kreatinin (μmol/l)	391,65±292,79	21,00	1662,00
ureja (mmol/l)	28,71±14,15	5,10	68,10
natrij (mmol/l)	136,03±10,49	111,00	167,00
kalij (mmol/l)	4,91±1,32	2,20	8,40
kalcij (mmol/l)	2,06±0,31	0,95	3,08
ukupni bilirubin (μmol/l)	21,39±25,93	3,00	171,00
prokalcitonin (ng/ml)	43,40±70,08	0,12	352,95
C-reaktivni protein (mg/l)	218,08±136,26	9,20	459,00
satO <sub>2</sub> (%)	87,01±9,75	39,00	99,40
pCO <sub>2</sub> (kPa)	4,40±3,11	1,84	27,10
NT-proBNP (pg/ml)	21768,67±43274,80	278,00	350000,00
bikarbonati (mmol/l)	15,57±6,23	3,90	30,00
laktati (mmol/l)	7,76±5,81	0,60	25,00
korištenje vazopresora (dani)	2,32±2,77	0,00	12,00
mehanička ventilacija (dani)	1,99±3,92	0,00	18,00
hemodijaliza (dani)	1,67±3,64	0,00	28,00
duljina boravka u JIL (dani)	6,06±6,06	1,00	33,00
duljina boravka u bolnici (dani)	11,75±11,21	1,00	78,00
smrt SAPS II (%)	73,03±20,12	12,80	98,40
SAPS II (broj bodova)	65,91±13,52	32,00	99,00

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija. PV: protrombinsko vrijeme. aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. SatO<sub>2</sub>: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO<sub>2</sub>: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. NT-proBNP: N-terminalni pro-brain natriuretički peptid. JIL: jedinica intenzivnog liječenja. smrt.SAPS II: prediktivna bolnička smrtnost prema SAPS II bodovnom sustavu. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score.

Od klinički pretpostavljenih izvorišta sepse urogenitalni sustav bio je izvorište u 47 ispitanika (49,5%), pluća u 7 ispitanika (7,4%), probavni sustav u 3 ispitanika (3,2%) te koža u 1 ispitanika (1,1%). Nepoznato sijelo ili više mogućih sijela bilo je u 37 ispitanika (38,9%) (Slika 2).



**Slika 2.** Raspodjela pretpostavljenih izvorišta sepse prema broju ispitanika.

Prilikom otpusta bolesnika iz bolnice sepsa kao glavna dijagnoza utvrđena je kod 71 (74,7%) ispitanika, a sepsa kao dodatna dijagnoza utvrđena je kod 24 (25,3%) ispitanika. Kao septički šok definirano je 37 (38,9%) ispitanika, a kao sepsa bez postojanja septičkog šoka definirano je 58 (61,1%) ispitanika. Smrtni ishod u bolnici imalo je ukupno 58 (61,1%) ispitanika, a preživjelo je 37 (38,9%) ispitanika.

Od ispitanika koji su imali septički šok, 29 (78,4%) je umrlo u bolnici, dok je u skupini ispitanika sa sepsom bez šoka njih 29 (50,0%) preminulo u bolnici. Navedena raspodjela bila je statistički značajna ( $P=0,005$ ).

Od svih izolata, gram negativne bakterije kao uzročnik sepse izolirane su kod 50 (52,6%), gram pozitivne bakterije kod 21 (22,1%), te fungi kod 3 (3,2%) ispitanika. U 21 (22,1%) ispitanika nije se moglo izolirati uzročnika. Distribucija nastanka septičkog šoka između ispitanika sa gram pozitivnim i gram negativnim izolatima nije se statistički razlikovala ( $P=0,408$ ). Distribucija smrtnog ishoda između ispitanika sa gram pozitivnim i gram negativnim izolatima nije se statistički razlikovala ( $P=0,242$ ).

Mikrobiološki izolati u svih ispitanika prikazani su u Tablici 5.

**Tablica 5.** Mikrobiološki izolati u svih ispitanika.

<b>Mikrobiološki izolat</b>	<b>Broj</b>	<b>Postotak</b>
ESCHERICHIA COLI	18	19,4
ENTEROCOCCUS FAECALIS	9	9,7
KLEBSIELLA PNEUMONIAE OXA-48	9	9,7
STAPHYLOCOCCUS AUREUS MSSA	6	6,5
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	6	6,5
CANDIDA ALBICANS	3	3,2
CANDIDA GLABRATA	3	3,2
ESCHERICHIA COLI ESBL	3	3,2
PROTEUS MIRABILIS	3	3,2
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	3	3,2
KLEBSIELLA AEROGENES	2	2,2
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	2	2,2
MORGANELLA MORGANII	2	2,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS MRSA	2	2,2
AEROMONAS VERONII	1	1,1
CANDIDA PARAPSILOSIS	1	1,1
CANDIDA TROPICALIS	1	1,1
CITROBACTER FREUNDII	1	1,1
CLAVISPORA LUSITANIAE	1	1,1
CLOSTRIDIODES DIFFICILE	1	1,1
ENTEROBACTER HORMAECHEI	1	1,1
ENTEROBACTER SP,	1	1,1
ENTEROCOCCUS FAECIUM VRE	1	1,1
HAEMOPHILUS INFLUENZE	1	1,1
KLEBSIELLA OXYTOCA	1	1,1
KLEBSIELLA PNEUMONIAE KPC	1	1,1
PROTEUS MIRABILIS ESBL	1	1,1
PROVIDENCIA STUARTII ESBL	1	1,1
STREPTOCOCCUS ANGINOSUS	1	1,1
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	1	1,1
STAPHYLOCOCCUS HOMINIS	1	1,1
SALMONELLA COELN	1	1,1
SALMONELLA SEROSKUPINE B	1	1,1
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS MSSE	1	1,1
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	1	1,1
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE	1	1,1

Razlike u kliničkim varijablama i ishodima između muškaraca i žena prikazani su u Tablici 6.

**Tablica 6.** Razlike u kliničkim varijablama i ishodima između muškaraca i žena.

	Žene (N=54)		Muškarci (N=41)		P
	X	±SD	X	±SD	
dob (godine)	79,02±	8,16	71,12±	11,73	<b>&lt;0,001</b>
glukoza (mmol/l)	11,39±	8,91	11,09±	9,89	0,439
leukociti (x10 <sup>9</sup> /l)	18,85±	9,35	26,07±	30,02	<b>0,049</b>
trombociti (x10 <sup>9</sup> /l)	260,63±	146,03	201,41±	125,13	<b>0,020</b>
PV (% udjela/100)	0,77±	0,33	0,63±	0,37	<b>0,027</b>
aPTV (sekundi)	37,52±	27,19	38,24±	14,29	0,439
kreatinin (μmol/l)	365,31±	272,72	427,20±	317,95	0,157
ureja (mmol/l)	29,23±	14,20	28,03±	14,23	0,342
natrij (mmol/l)	137,80±	9,29	133,71±	11,59	<b>0,030</b>
kalij (mmol/l)	4,83±	1,38	5,02±	1,24	0,245
kalcij (mmol/l)	2,08±	0,31	2,03±	0,32	0,245
ukupni bilirubin (μmol/l)	14,38±	12,81	30,15±	34,46	<b>0,002</b>
prokalcitonin (ng/ml)	25,35±	36,22	60,72±	89,03	<b>0,039</b>
C-reaktivni protein (mg/l)	209,56±	143,45	229,29±	127,05	0,244
satO <sub>2</sub> (%)	86,41±	10,79	87,84±	8,18	0,249
pCO <sub>2</sub> (kPa)	4,20±	1,73	4,65±	4,33	0,275
NT-proBNP (pg/ml)	14883,52±	13405,90	31541,13±	64757,54	0,051
bikarbonati (mmol/l)	15,68±	6,35	15,42±	6,17	0,430
laktati (mmol/l)	7,69±	5,74	7,82±	6,00	0,470
korištenje vazopresora (dani)	1,83±	2,36	2,95±	3,15	<b>0,026</b>
mehanička ventilacija (dani)	1,76±	3,75	2,29±	4,15	0,257
hemodijaliza (dani)	0,94±	1,80	2,63±	5,03	<b>0,012</b>
duljina boravka u JIL (dani)	4,96±	5,18	7,51±	6,86	<b>0,021</b>
duljina boravka u bolnici (dani)	10,04±	8,91	14,00±	13,46	<b>0,044</b>
smrt,SAPS II (%)	73,36±	21,48	72,59±	18,43	0,427
SAPS II (broj bodova)	66,59±	14,63	65,00±	12,02	0,286

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija. PV: protrombinsko vrijeme. aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. SatO<sub>2</sub>: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO<sub>2</sub>: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. NT-proBNP: N-terminalni pro-brain natriuretički peptid. JIL: jedinica intenzivnog liječenja. smrt.SAPS II: prediktivna bolnička smrtnost prema SAPS II bodovnom sustavu. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score. Korišten je Studentov - t test za neovisne uzorke (jednokračni). P za značajne razlike su podebljani.

Razlike u kliničkim varijablama i ishodima između bolesnika sa septičkim šokom i bolesnika sa sepsom prikazani su u Tablici 7.

**Tablica 7.** Razlike u kliničkim varijablama i ishodima između bolesnika sa septičkim šokom i bolesnika sa sepsom bez razvoja šoka.

	Sepsa bez šoka (N=58)		Septički šok (N=37)		P
	X	±SD	X	±SD	
dob (godine)	76,84±	9,31	73,68±	12,16	0,077
glukoza (mmol/l)	12,14±	10,88	9,85±	5,83	0,128
leukociti (x10 <sup>9</sup> /l)	22,23±	23,86	21,55±	16,19	0,440
trombociti (x10 <sup>9</sup> /l)	236,24±	132,70	233,24±	152,23	0,460
PV (% udjela/100)	0,77±	0,34	0,62±	0,36	<b>0,024</b>
aPTV (sekundi)	32,96±	13,07	45,44±	30,40	<b>0,004</b>
kreatinin (μmol/l)	384,79±	298,58	402,69±	287,04	0,387
ureja (mmol/l)	29,84±	14,95	26,94±	12,78	0,167
natrij (mmol/l)	135,71±	10,74	136,54±	10,19	0,354
kalij (mmol/l)	4,79±	1,35	5,10±	1,26	0,134
kalcij (mmol/l)	2,02±	0,27	2,11±	0,37	0,118
ukupni bilirubin (μmol/l)	17,52±	18,80	27,76±	34,02	<b>0,034</b>
prokalcitonin (ng/ml)	45,95±	84,21	39,37±	40,54	0,376
C-reaktivni protein (mg/l)	239,55±	130,59	184,42±	139,90	<b>0,027</b>
satO <sub>2</sub> (%)	88,09±	7,72	85,46±	12,06	0,108
pCO <sub>2</sub> (kPa)	3,82±	1,37	5,20±	4,45	<b>0,030</b>
NT-proBNP (pg/ml)	21995,19±	53570,79	21480,36±	25563,95	0,480
bikarbonati (mmol/l)	16,74±	6,01	14,08±	6,28	<b>0,033</b>
laktati (mmol/l)	4,60±	5,02	9,54±	5,52	<b>0,002</b>
korištenje vazopresora (dani)	1,24±	2,02	4,00±	2,97	<b>&lt;0,001</b>
mehanička ventilacija (dani)	0,93±	2,18	3,65±	5,29	<b>&lt;0,001</b>
hemodijaliza (dani)	0,81±	1,66	3,03±	5,22	<b>0,002</b>
duljina boravka u JIL (dani)	4,45±	2,89	8,59±	8,49	<b>&lt;0,001</b>
duljina boravka u bolnici (dani)	11,17±	8,60	12,65±	14,49	0,267
smrt,SAPS II (%)	68,30±	20,75	80,43±	16,82	<b>0,002</b>
SAPS II (broj bodova)	62,34±	12,58	71,49±	13,20	<b>0,001</b>

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija. PV: protrombinsko vrijeme. aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. SatO<sub>2</sub>: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO<sub>2</sub>: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. NT-proBNP: N-terminalni pro-brain natriuretički peptid. JIL: jedinica intenzivnog liječenja. smrt.SAPS II: prediktivna bolnička smrtnost prema SAPS II bodovnom sustavu. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score. Korišten je Studentov - t test za neovisne uzorke (jednokračni). P za značajne razlike su podebljani.

Razlike u kliničkim varijablama i ishodima između bolesnika koji su preživjeli i koji su preminuli u bolnici prikazani su u Tablici 8.

**Tablica 8.** Razlike u kliničkim varijablama i ishodima između bolesnika koji su preživjeli i koji su preminuli u bolnici.

	Preživjeli (N=37)		Preminuli (N=58)		P
	X	±SD	X	±SD	
dob (godine)	72,35±	12,15	77,69±	8,91	<b>0,008</b>
glukoza (mmol/l)	11,47±	9,34	11,12±	9,35	0,430
leukociti (x10 <sup>9</sup> /l)	19,00±	10,53	23,86±	25,60	0,138
trombociti (x10 <sup>9</sup> /l)	225,08±	135,79	241,45±	143,17	0,290
PV (% udjela/100)	0,74±	0,34	0,70±	0,36	0,307
aPTV (sekundi)	36,79±	23,71	38,52±	21,49	0,360
kreatinin (μmol/l)	395,14±	381,51	389,39±	220,87	0,463
ureja (mmol/l)	27,91±	15,69	29,22±	13,19	0,331
natrij (mmol/l)	136,30±	10,23	135,86±	10,73	0,422
kalij (mmol/l)	4,62±	1,22	5,10±	1,36	<b>0,044</b>
kalcij (mmol/l)	2,07±	0,24	2,05±	0,36	0,386
ukupni bilirubin (μmol/l)	18,24±	14,97	23,58±	31,37	0,170
prokalcitonin (ng/ml)	61,74±	91,68	25,79±	33,29	<b>0,036</b>
C-reaktivni protein (mg/l)	237,03±	131,60	205,99±	138,92	0,141
satO <sub>2</sub> (%)	89,05±	7,97	85,79±	10,56	0,065
pCO <sub>2</sub> (kPa)	3,73±	1,16	4,80±	3,80	0,075
NT-proBNP (pg/ml)	12939,19±	15541,37	26453,69±	51929,36	0,100
bikarbonati (mmol/l)	17,91±	5,28	14,25±	6,39	<b>0,007</b>
laktati (mmol/l)	5,49±	3,85	8,72±	6,27	<b>0,040</b>
korištenje vazopresora (dani)	1,14±	2,47	3,07±	2,71	<b>&lt;0,001</b>
mehanička ventilacija (dani)	1,24±	3,79	2,47±	3,96	0,069
hemodijaliza (dani)	0,86±	2,21	2,19±	4,26	<b>0,042</b>
duljina boravka u JIL (dani)	6,51±	6,37	5,78±	5,90	0,283
duljina boravka u bolnici (dani)	17,51±	12,30	8,07±	8,75	<b>&lt;0,001</b>
smrt,SAPS II (%)	57,58±	20,01	82,88±	12,68	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II (broj bodova)	55,62±	10,09	72,47±	11,17	<b>&lt;0,001</b>

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija. PV: protrombinsko vrijeme. aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. SatO<sub>2</sub>: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO<sub>2</sub>: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. NT-proBNP: N-terminalni pro-brain natriuretički peptid. JIL: jedinica intenzivnog liječenja. smrt.SAPS II: prediktivna bolnička smrtnost prema SAPS II bodovnom sustavu. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score. Korišten je Studentov - t test za neovisne uzorke (jednokračni). P za značajne razlike su podebljani.

Razlike u kliničkim varijablama i ishodima između bolesnika koji su imali gram-pozitivne i gram-negativne mikrobiološke izolate prikazani su u Tablici 9.

**Tablica 9.** Razlike u kliničkim varijablama i ishodima između bolesnika koji su imali gram-pozitivne i gram-negativne mikrobiološke izolate.

	gram-negativni (N=50)		gram-pozitivni (N=21)		P
	X	±SD	X	±SD	
dob (godine)	76,86±	9,73	70,62±	11,93	<b>0,012</b>
glukoza (mmol/l)	11,60±	10,37	13,04±	10,59	0,304
leukociti (x10 <sup>9</sup> /l)	20,99±	13,42	16,70±	11,31	0,102
trombociti (x10 <sup>9</sup> /l)	238,40±	148,73	221,71±	103,52	0,321
PV (% udjela/100)	0,77±	0,34	0,77±	0,42	0,480
aPTV (sekundi)	36,70±	21,19	32,61±	8,84	0,199
kreatinin (μmol/l)	371,08±	289,46	314,29±	209,27	0,210
ureja (mmol/l)	26,95±	12,37	28,84±	16,26	0,297
natrij (mmol/l)	136,26±	11,46	136,52±	9,54	0,463
kalij (mmol/l)	4,63±	1,25	5,07±	1,47	0,101
kalcij (mmol/l)	2,08±	0,32	2,08±	0,29	0,474
ukupni bilirubin (μmol/l)	17,23±	18,28	21,95±	20,38	0,172
prokalcitonin (ng/ml)	50,23±	83,11	31,36±	38,52	0,247
C-reaktivni protein (mg/l)	240,80±	136,93	219,77±	121,54	0,272
satO <sub>2</sub> (%)	88,31±	8,13	83,04±	14,29	<b>0,033</b>
pCO <sub>2</sub> (kPa)	4,81±	4,03	4,15±	1,64	0,273
NT-proBNP (pg/ml)	30846,17±	60653,08	13382,42±	15546,36	0,112
bikarbonati (mmol/l)	17,56±	6,45	14,94±	4,58	0,072
laktati (mmol/l)	6,22±	4,18	6,79±	4,94	0,364
korištenje vazopresora (dani)	2,06±	2,49	2,95±	3,79	0,123
mehanička ventilacija (dani)	1,40±	2,95	3,43±	5,46	<b>0,023</b>
hemodijaliza (dani)	1,28±	2,42	2,95±	6,38	0,056
duljina boravka u JIL (dani)	5,64±	4,42	8,86±	8,17	<b>0,018</b>
duljina boravka u bolnici (dani)	11,24±	8,25	17,76±	17,14	<b>0,017</b>
smrt,SAPS II (%)	70,45±	19,51	72,30±	22,81	0,364
SAPS II (broj bodova)	63,64±	12,33	65,95±	15,33	0,253

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija. PV: protrombinsko vrijeme. aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. SatO<sub>2</sub>: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO<sub>2</sub>: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. NT-proBNP: N-terminalni pro-brain natriuretički peptid. JIL: jedinica intenzivnog liječenja. smrt.SAPS II: prediktivna bolnička smrtnost prema SAPS II bodovnom sustavu. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score. Korišten je Studentov - t test za neovisne uzorke (jednokračni). P za značajne razlike su podebljani.

Korelacije između kliničkih ishoda i kliničkih varijabli pri prijemu u JIL u svih ispitanika prikazane su u Tablici 10.

**Tablica 10.** Korelacija između nekih kliničkih ishoda i kliničkih varijabli pri prijemu u JIL u svih ispitanika.

	dani korištenja vazopresora		dani na respiratoru		dani na dijalizi		SAPS	
	r	P	r	P	r	P	r	P
dob	-0,165	0,055	<b>-0,284</b>	<b>0,003</b>	<b>-0,177</b>	<b>0,043</b>	<b>0,216</b>	<b>0,018</b>
glukoza	<b>-0,252</b>	<b>0,008</b>	-0,141	0,092	<b>-0,177</b>	<b>0,047</b>	0,160	0,065
leukociti	0,024	0,410	-0,052	0,309	0,024	0,409	0,135	0,097
trombociti	0,001	0,494	0,062	0,275	-0,078	0,226	0,094	0,182
PV	<b>-0,215</b>	<b>0,020</b>	0,101	0,168	<b>-0,211</b>	<b>0,022</b>	-0,145	0,084
aPTV	0,052	0,312	-0,040	0,351	0,082	0,219	<b>0,216</b>	<b>0,019</b>
kreatinin	0,106	0,155	0,001	0,495	0,162	0,060	0,089	0,197
ureja	0,116	0,132	0,076	0,232	0,168	0,052	0,124	0,116
natrij	0,005	0,482	-0,057	0,291	-0,164	0,056	0,068	0,257
kalij	<b>0,189</b>	<b>0,034</b>	<b>0,184</b>	<b>0,037</b>	<b>0,178</b>	<b>0,042</b>	<b>0,333</b>	<b>&lt;0,001</b>
kalcij	0,017	0,439	0,045	0,338	-0,127	0,121	-0,022	0,418
ukupni bilirubin	0,032	0,381	0,072	0,251	0,059	0,291	0,121	0,128
prokalcitonin	-0,159	0,138	-0,014	0,462	-0,120	0,205	<b>-0,359</b>	<b>0,006</b>
C-reaktivni protein	-0,124	0,116	-0,135	0,097	-0,019	0,429	<b>-0,283</b>	<b>0,003</b>
satO <sub>2</sub>	<b>-0,191</b>	<b>0,037</b>	<b>-0,224</b>	<b>0,018</b>	-0,048	0,327	-0,003	0,488
pCO <sub>2</sub>	<b>0,387</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,425</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,050	0,336	-0,006	0,480
NT-proBNP	<b>0,193</b>	<b>0,048</b>	-0,119	0,154	<b>0,261</b>	<b>0,012</b>	-0,025	0,417
bikarbonati	-0,008	0,472	0,026	0,413	-0,131	0,131	<b>-0,484</b>	<b>&lt;0,001</b>
laktati	-0,118	0,214	-0,042	0,389	-0,163	0,136	<b>0,415</b>	<b>0,002</b>
korištenje vazopresora	/	/	<b>0,617</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,651</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,113	0,137
mehanička ventilacija	<b>0,617</b>	<b>&lt;0,001</b>	/	/	<b>0,220</b>	<b>0,016</b>	0,112	0,141
hemodijaliza	<b>0,651</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,220</b>	<b>0,016</b>	/	/	0,043	0,341
smrt,SAPS II (%)	0,112	0,140	0,093	0,186	0,063	0,271	<b>0,956</b>	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II (broj bodova)	0,113	0,137	0,112	0,141	0,043	0,341	/	/
duljina boravka u JIL	<b>0,655</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,722</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,437</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,095	0,180
duljina boravka u bolnici	<b>0,230</b>	<b>0,013</b>	<b>0,445</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,259</b>	<b>0,006</b>	<b>-0,294</b>	<b>0,002</b>

**Legenda:** PV: protrombinsko vrijeme. aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. SatO<sub>2</sub>: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO<sub>2</sub>: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. NT-proBNP: N-terminalni pro-brain natriuretički peptid. JIL: jedinica intenzivnog liječenja. smrt.SAPS II: prediktivna bolnička smrtnost prema SAPS II bodovnom sustavu. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score.r: Pearsonov koeficijent korelacije. P za značajne razlike su podebljani (Pearsonov test značajnosti korelacije, jednokračni).

Dob bolesnika bila je u svih promatranih bolesnika u značajnoj negativnoj korelaciji sa brojem dana u JIL-u ( $P<0,001$ ) i brojem dana u bolnici ( $P<0,001$ ). U skupini svih ispitanika nađena je statistički značajna negativna povezanost između protrombinskog vremena i koncentracije laktata u serumu ( $P=0,002$ ), negativna povezanost koncentracije natrija i koncentracije prokalcitonina ( $P=0,042$ ), pozitivna povezanost ukupnog bilirubina i koncentracije laktata u serumu ( $P<0,001$ ), negativna povezanost koncentracije bikarbonata i

laktata u serumu ( $P<0,001$ ), negativna povezanost C-reaktivnog proteina i laktata u serumu ( $P=0,018$ ).

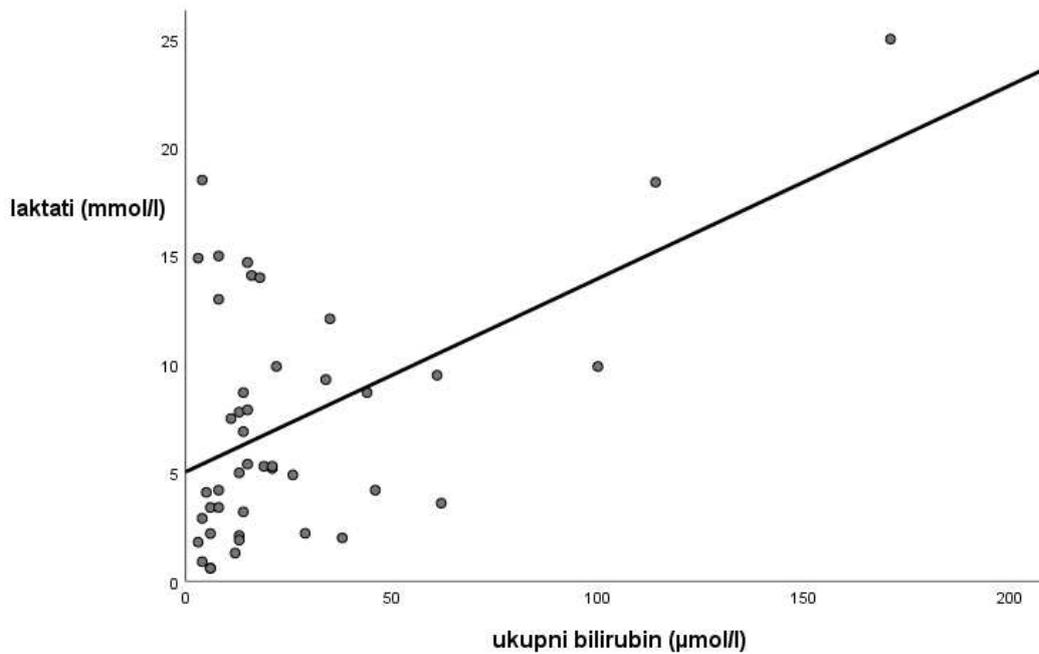
Korelacije između kliničkih ishoda i kliničkih varijabli pri prijemu u JIL u ispitanika koji su preminuli u bolnici prikazane su u Tablici 11.

**Tablica 11.** Korelacija između kliničkih ishoda i kliničkih varijabli pri prijemu u JIL u ispitanika koji su preminuli u bolnici (N=58).

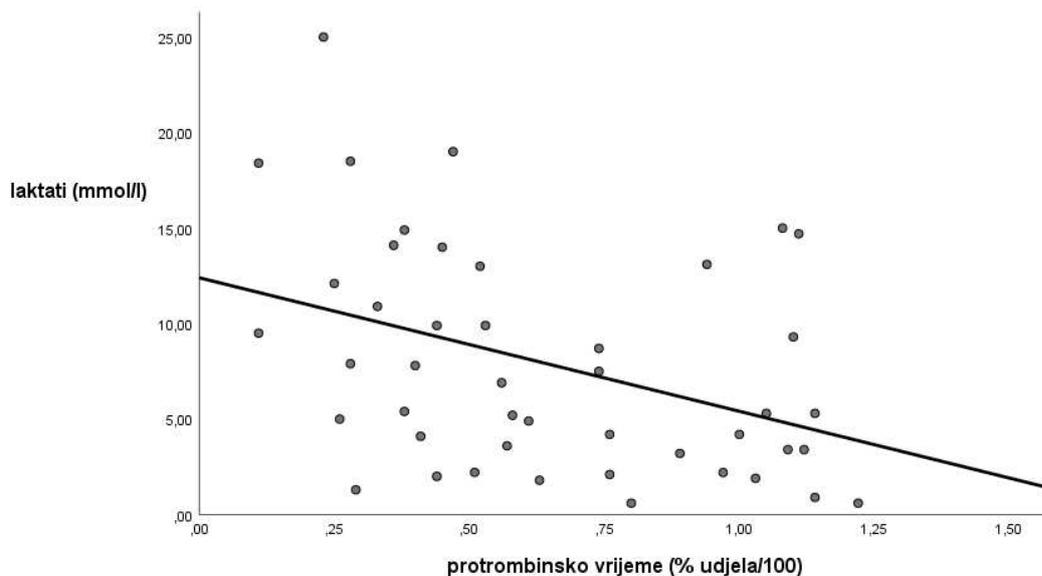
	dani korištenja vazopresora		dani na respiratoru		dani na dijalizi		SAPS	
	r	P	r	P	r	P	r	P
dob	<b>-0,238</b>	<b>0,036</b>	-0,137	0,153	-0,148	0,133	-0,078	0,282
glukoza	<b>-0,272</b>	<b>0,022</b>	-0,107	0,219	-0,221	0,052	<b>0,234</b>	<b>0,042</b>
leukociti	0,008	0,476	0,001	0,497	0,054	0,344	0,120	0,184
trombociti	0,037	0,391	0,155	0,123	-0,098	0,232	0,137	0,153
PV	<b>-0,226</b>	<b>0,045</b>	0,121	0,186	<b>-0,273</b>	<b>0,020</b>	-0,065	0,315
aPTV	0,061	0,328	-0,021	0,439	0,118	0,193	<b>0,269</b>	<b>0,023</b>
kreatinin	0,098	0,234	-0,024	0,430	<b>0,231</b>	<b>0,042</b>	0,124	0,180
ureja	0,130	0,165	0,098	0,233	0,189	0,077	0,101	0,225
natrij	0,093	0,244	0,060	0,327	-0,122	0,180	0,085	0,263
kalij	-0,001	0,496	0,063	0,319	0,048	0,359	<b>0,322</b>	<b>0,007</b>
kalcij	0,122	0,197	0,182	0,101	-0,117	0,207	-0,004	0,490
ukupni bilirubin	-0,050	0,362	-0,016	0,454	-0,004	0,490	-0,015	0,457
prokalcitonin	-0,172	0,205	-0,065	0,379	-0,120	0,284	-0,009	0,482
C-reaktivni protein	-0,086	0,261	-0,143	0,142	0,027	0,419	<b>-0,295</b>	<b>0,012</b>
satO <sub>2</sub>	-0,107	0,219	-0,131	0,171	0,049	0,361	0,099	0,237
pCO <sub>2</sub>	<b>0,415</b>	<b>0,002</b>	<b>0,554</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,018	0,454	-0,137	0,181
NT-proBNP	0,196	0,089	-0,138	0,173	<b>0,262</b>	<b>0,035</b>	-0,181	0,106
bikarbonati	0,208	0,078	0,187	0,102	-0,015	0,461	<b>-0,479</b>	<b>&lt;0,001</b>
laktati	-0,193	0,141	0,016	0,466	-0,215	0,115	0,248	0,082
korištenje vazopresora	/	/	<b>0,562</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,650</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,178	0,091
mehanička ventilacija	<b>0,562</b>	<b>&lt;0,001</b>	/	/	0,040	0,381	0,115	0,195
hemodijaliza	<b>0,650</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,040	0,381	/	/	-0,162	0,112
duljina boravka u JIL	<b>0,750</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,664</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,375</b>	<b>0,002</b>	-0,114	0,197
duljina boravka u bolnici	<b>0,564</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,500</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,348</b>	<b>0,004</b>	-0,143	0,143
smrt,SAPS II (%)	<b>-0,226</b>	<b>0,044</b>	0,127	0,172	-0,185	0,083	<b>0,941</b>	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II (broj bodova)	-0,178	0,091	0,115	0,195	-0,162	0,112	/	/

**Legenda:** PV: protrombinsko vrijeme. aPTV: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. SatO<sub>2</sub>: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO<sub>2</sub>: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. NT-proBNP: N-terminalni pro-brain natriuretički peptid. JIL: jedinica intenzivnog liječenja. smrt.SAPS II: prediktivna bolnička smrtnost prema SAPS II bodovnom sustavu. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score.r: Pearsonov koeficijent korelacije. P za značajne razlike su podebljani (Pearsonov test značajnosti korelacije, jednokračni).

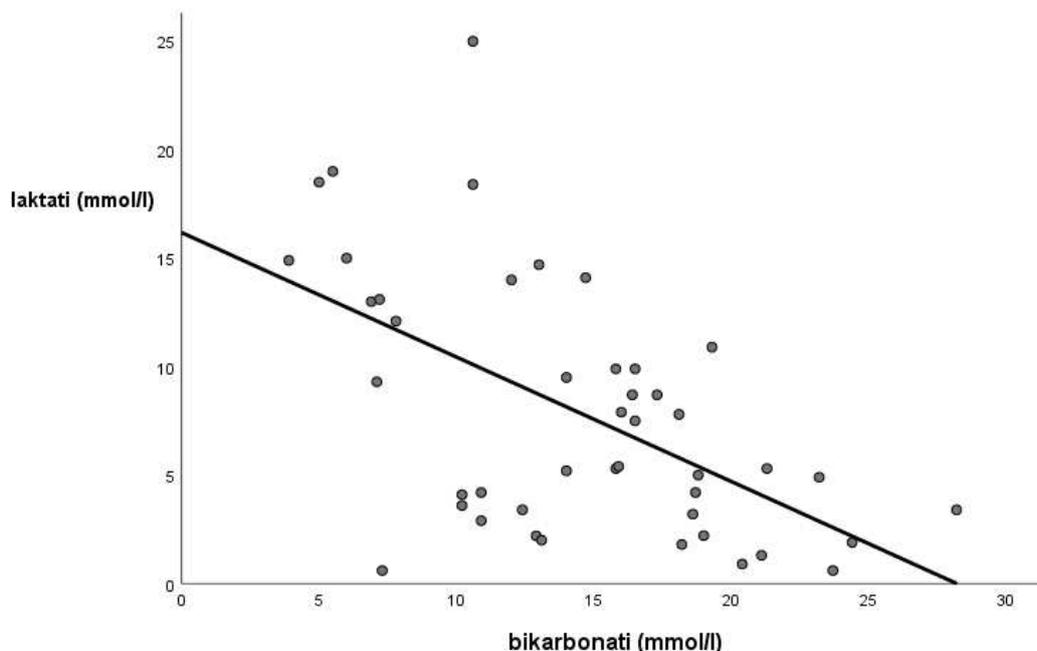
Dodatno su konstruirani su grafovi linearne regresije koji opisuju povezanost između serumskih laktata pri prijemu i serumskih koncentracija ukupnog bilirubina, vrijednosti protrombinskog vremena i bikarbonata u arterijskoj krvi u svih ispitanika (Slike 3, 4 i 5).



**Slika 3.** Graf linearne regresije koji opisuje korelaciju između serumskih vrijednosti ukupnog bilirubina i laktata pri prijemu u skupini svih ispitanika ( $r=0,514$ ,  $P<0,001$ ;  $y= 0,089x+ 5,043$ ).



**Slika 4.** Graf linearne regresije koji opisuje korelaciju između protrombinskog vremena i serumskih laktata pri prijemu u skupini svih ispitanika ( $r=-0,422$ ,  $P=0,002$ ;  $y= -6,991x+ 12,399$ ).



**Slika 5.** Graf linearne regresije koji opisuje korelaciju između koncentracije bikarbonata i serumskih laktata pri prijemu u skupini svih ispitanika ( $r=-0,561$ ,  $P<0,001$ ;  $y= -0,574x+ 16,178$ ).

## **5. RASPRAVA**

Ovo istraživanje i detaljna analiza bolesnika koji su liječeni zbog sepse i septičkog šoka u internističkoj intenzivnoj jedinici KBC-a Split dokazala je relativno visoku zastupljenost takvih bolesnika u populaciji internističkih kritičnih bolesnika. Naime, čak 12,4% svih primljenih bolesnika u internistički JIL bilo je zbog sepse. Pri tome je razvidno kako su bolesnici koji se zbog sepse primaju u internističku intenzivnu jedinicu izrazito kritična skupina bolesnika sa izračunatom prediktivnom smrtnošću prema SAPS II bodovnom sustavu od čak 73,03%, odnosno stvarnom bolničkom smrtnošću od čak 61,1%, što predstavlja izrazito visoku smrtnost bolesnika sa sepsom. Cijela skupina bolesnika imala je srednju vrijednost laktata od čak 7,76 mmol/l. Znajući prognostičku važnost laktata, vidi se kako je promatrana kohorta ispitanika bila izrazito kritična skupina bolesnika sa sepsom, koji su opravdano liječeni u intenzivnoj jedinici. Visoka zastupljenost septičkog šoka od 38,9% dodatno naglašava kompleksnost i težinu kliničke slike sepse kod ispitivane populacije.

Ponovno smo u ovom istraživanju pokazali važnost i korist SAPS II bodovnog sustava u predikciji lošeg ishoda, te dokazali kako SAPS II bodovni sustav može biti važan alat u određivanju stupnja težine sepse, odnosno potrebi za prijemom bolesnika u intenzivnu jedinicu (66). Jedno recentno istraživanje sepse u Turskoj na starijoj populaciji srednje dobi od 79 godina, što je bila slična dob kao i kod naših ispitanika, dokazalo je kako je SAPS-II značajno povezan s 28-dnevnom smrtnošću u kritično bolesnih starijih bolesnika sa sepsom, a SAPS II se može uspješno koristiti za predviđanje smrtnosti kod starijih septičnih bolesnika (67).

Jedan od razloga ukupno lošeg ishoda i ominoznog kliničkog tijeka većine naših ispitanika dijelom leži u činjenici kako su mnogi od njih imali teške kronične bolesti, primjerice, čak 14,8% naših ispitanika imalo je prethodno ustanovljenu malignu bolest. Naime, dobro je poznato kako teške kronične bolesti kao i maligne bolesti mogu imati značajan utjecaj na klinički tijek sepse i dovesti do lošijih kliničkih ishoda (68, 69). Dana i sur. objavili su 2006. godine veliko istraživanje koje obuhvaća razdoblje od 20 godina, gdje je dokazano kako bolesnici sa malignom bolešću imaju 10 puta veći rizik od razvoja sepse u odnosu na zdravu populaciju (70). Jedno veliko epidemiološko istraživanje u SAD je pokazalo na kohorti od preko 1 milijuna ispitanika koji su liječeni bolnički zbog sepse kako je više od 20% tih bolesnika imalo malignu bolest (71). U navedenoj kohorti bolesnici sa malignom bolešću imali su lošije ishode sepse (najviše kod mladih osoba), te više ponovnih bolničkih prijema zbog sepse.

Nadalje, srednja starost naših bolesnika bila je 75,61 godine, a dob bolesnika sa sepsom ima značajan utjecaj na konačan ishod liječenja. To je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima koja su dokazala kako je dob bolesnika bila povezana sa dugotrajnijim liječenjem i lošijim ishodima u sepsi (72). Jedna južnokorejska retrospektivna studija na 373539 bolesnika sa

dijagnosticiranom sepsom koji su liječeni u razdoblju između 2011. i 2016. godine pokazala je kako je 46,7% bolesnika imalo hipertenziju, 23,6% šećernu bolest, 7,4% jetrenu cirozu, 13,7% kronično bubrežno zatajenje, a 30,7% malignu bolest (73). Navedeno istraživanje je također pokazalo kako su starija životna dob, postojanje maligne bolesti i muški spol povezani sa lošijim ishodom kod ove skupine bolesnika sa sepsom. Za razliku od ovog istraživanja, udio bolesnika sa malignom bolešću u našoj skupini ispitanika bio je manji, ali slična je bila zastupljenost bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Isto tako, slično kao i u navedenoj južnokorejskoj studiji, i u našem istraživanju su muški ispitanici imali lošije kliničke ishode: više vrijednosti upalnih parametara, veću potrebu za vazopresorima i dijalizom, te dulji boravak u bolnici i intenzivnoj jedinici. U našem istraživanju preminuli ispitanici bili su stariji. Nađene su korelacije između dobi i duljine korištenja respiratora te broja dana na dijalizi. To je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima koja su dokazala kako je veća dob bolesnika bila povezana sa lošijim ishodima u sepsi.

Glavni uzročnici sepse u ovoj ispitivanoj skupini bili su gram negativne bakterije, odnosno glavni fokus sepse bio je urogenitalni sustav. To nije u skladu sa prethodnim istraživanjima po kojima sepsu, ukupno gledajući, češće izazivaju gram pozitivni uzročnici te je najčešće ishodište sepse u dišnom sustavu (74). Međutim, treba uzeti u obzir da se u našem istraživanju u preko 20 posto ispitanika nije mogao dokazati uzročnik standardnim mikrobiološkim kulturama, a u približno 39 posto ispitanika sijelo je bilo ili nepoznato ili je bilo više pretpostavljenih mogućih sijela. Jedna velika studija iz SAD pokazala je kako su među organizmima za koje je prijavljeno da su uzrokovali sepsu 2000. godine, gram-pozitivne bakterije činile 52,1% slučajeva, gram-negativne bakterije 37,6%, polimikrobne infekcije 4,7%, anaerobi 1,0% i gljivice 4,6% (75). Međutim, uzročnik i ishodište sepse također ovise o lokalnim mikrobiološkim prilikama, zemljopisnom položaju, te o karakteristikama bolesnika. Primjerice, gram-negativni organizmi se češće identificiraju kao uzročnici sepse u Pakistanu (76). Nadalje, jedna studija iz SAD pokazala je kako je respiratorno izvorište sepse češće kod muškaraca, a genitourinarno izvorište sepse češće kod žena, uz drugačiju spolnu distribuciju gram negativnih i gram pozitivnih uzročnika (77). U istoj studiji, ukupno gledajući sve ispitanike, respiratorno podrijetlo sepse i dalje je vodeći izvor, a slijede ga genitourinarni i abdominalni izvori sepse.

U našem istraživanju nismo dokazali razliku u distribuciji smrtnosti ili nastanku septičkog šoka između ispitanika sa gram negativnim i gram pozitivnim izolatima. Raza i sur. dokazali su u populaciji od 653 bolesnika sa septičkim šokom da je najčešći izvor infekcije bio nespecificiran (43,6%), nakon čega slijedi respiratorno podrijetlo sepse (24,7%) (78). U jednom

istraživanju bolesnika sa febrilnom neutropenijom bila je veća učestalost gram-negativnih bakterija kod onih ispitanika koji su razvili septički šok u odnosu na one sa sepsom bez šoka (69,1% naprema 38,4%), a osobito čest izolat bile su *Escherichia coli* (68% kod šoka naprema 44,2% bez šoka) i *Klebsiella spp.* (23,4% kod šoka naprema 15,1% bez šoka) (79). Ovako visok stupanj izolata *Escherichia coli* sličan je i u našem istraživanju, gdje je ova gram negativna bakterija bila najčešći izolat svih ispitanika.

U našem istraživanju su ispitanici sa gram pozitivnim izolatima imali nižu saturaciju kisika te su više koristili mehaničku ventilaciju, što govori o češćoj zastupljenosti gram pozitivnih izolata kod respiratornih infekcija, od kojih su mnogi trebali respiracijsku potporu. Stoga ne čudi značajno povećanje dana bolničkog liječenja i dana liječenja u JIL-u kod skupine bolesnika koji su imali gram pozitivni izolat. Pokazali smo nadalje značajnu korelaciju između potrebe za mehaničkom ventilacijom sa početnom saturacijom kisika te parcijalnim tlakom CO<sub>2</sub> pri prijemu.

Dokazali smo nadalje kako su ispitanici sa septičkim šokom imali značajno veću bolničku smrtnost u odnosu na ispitanike sa sepsom bez šoka, što je sukladno dosadašnjim spoznajama gdje je bolnički mortalitet od septičkog šoka približno 40% (80). Naime, septički šok izdvojen je kao posebna podskupina sepse sa metaboličkim, staničnim i cirkulacijskim otklonima koji dovode do višestrukog organskog zatajenja i u konačnici do visokog postotka smrtnog ishoda (1). Ispitanici sa septičkim šokom više su ovisili o vazopresornoj potpori, dijalizi i mehaničkoj ventilaciji, što je također u skladu sa dosadašnjim istraživanjima (81, 82).

U skupini ispitanika sa septičkim šokom dokazali smo značajno veće vrijednosti bilirubina, laktata, SAPS II bodova i viši stupanj metaboličke acidoze u odnosu na ispitanike bez šoka pa bi navedeni parametri pri prijemu mogli biti prediktori razvoja šoka.

Vrijednosti laktata u serumu predstavljaju vrlo važan klinički parametar u sepsi, te povišene vrijednosti laktata predstavljaju jedan od kriterija septičkog šoka (1). Naime, porast laktata povezan je sa hipoksijom, poremećenom perfuzijom i oštećenjem tkiva. Povišene razine laktata primarno su posljedica neravnoteže između aerobnog i anaerobnog metabolizma glukoze (83). Porast laktata u sepsi ima više uzroka od kojih je jedan i mitohondrijska disfunkcija, a klinički to ukazuje na moguće multiorgansko zatajenje (84). Postoji cijeli niz dokaza kako je povećana smrtnost i prognoza sepse povezana sa koncentracijom laktata u plazmi, kao i sa dinamikom koncentracije laktata tijekom liječenja sepse (85).

I u našem istraživanju jasno smo dokazali kako su koncentracija laktata i stupanj metaboličke acidoze bili značajno viši u skupini bolesnika koji su preminuli. To je sukladno prognostičkoj važnosti vrijednosti laktata kod bolesnika sa sepsom, jer laktati u konačnici mogu

ukazati na rizik razvoja multiorganskog zatajenja i smrti. Pri tome smo u našem istraživanju promatrali samo početnu koncentraciju laktata. Slično tome, Liu i sur. su u svom istraživanju prikazali kako početna vrijednost laktata unutar 24 sata od kliničke prezentacije sepse ima dobru prognostičku vrijednost kao neovisan parametar (86). Nadalje, dobro je poznato kako je također bitna i regresivna dinamika laktata tijekom liječenja sepse te da takva dinamika isto tako ima važnu prognostičku vrijednost za predviđanje 30-dnevnog mortaliteta u bolesnika sa sepsom i septičkim šokom (87).

U našem istraživanju nađen je vrlo visok stupanj korelacije između koncentracije laktata sa početnim protrombinskim vremenom, ukupnim bilirubinom i bikarbonatima. Iz jednadžbe linearne regresije moglo bi se iz protrombinskog vremena, bilirubina ili bikarbonatima predvidjeti aktualna koncentracija laktata. To može biti bitno za vrlo ranu izvanbolničku procjenu koncentracije laktata kada laktati još nisu dostupni, ili pak za one ustanove koje tehnički nemaju mogućnost određivanja laktata. Imajući u vidu iznimnu važnost laktata za procjenu težine sepse, ove korelacije mogu imati i značajnu kliničku primjenu.

Zaključno, u ovoj studiji po prvi put smo detaljno analizirali sepsu kao dijagnozu prijema u internističku intenzivnu jedinicu KBC Split, a rezultati dobiveni ovim istraživanjem pomoći će u razumijevanju kliničkih osobitosti teške sepse i septičkog šoka, doprinijeti lakšem razumijevanju visoke smrtnosti kod ove skupine bolesnika te pomoći u ranijem prepoznavanju potrebe za intenzivnim liječenjem bolesnika sa sepsom.

Ipak, ovo istraživanje ima značajnih ograničenja. Naime, dizajn studije je retrospektivan te se radi o presječnoj studiji u kojoj nije praćena dinamika pojedinih važnih kliničkih parametara, poput laktata. Nadalje, istraživanje je provedeno u jednom centru i to u jednoj specifičnoj intenzivnoj jedinici. Za dalekosežnije zaključke potrebne su višecentrične studije sa uključenih više intenzivnih jedinica koje liječe septičke bolesnike, uz prospektivan dizajn istraživanja.

## **6. ZAKLJUČCI**

Ovo istraživanje detaljno je analiziralo demografska i klinička obilježja bolesnika koji su liječeni zbog sepse i septičkog šoka u internističkoj intenzivnoj jedinici KBC Split tijekom promatranog razdoblja od 18 mjeseci, od 15. studenog 2022. do 15. svibnja 2024. godine.

1. Bolesnici primljeni zbog sepse bili su vrlo heterogena populacija sa mnogim teškim prethodno dokazanim kroničnim bolestima. Ispitivana populacija pri prijemu bila je vrlo kritično bolesna s izračunatom prediktivnom smrtnošću od  $73.03 \pm 20.12\%$ , te sa stvarnom bolničkom smrtnošću od 61.1%. Kao septički šok definirano je (38.9%) ispitanika.

2. Najčešći fokus sepse bio je urogenitalni sustav (49.5%), pa su i sukladno tome najčešći izolati bile gram negativne bakterije (52.6%). Od svih izolata najčešća je bila *Escherichia coli* (18%), zatim *Enterococcus faecalis* (9.7%) i *Klebsiella pneumoniae* OXA-48 (9.7%), što govori o visokoj zastupljenosti multirezistentnih uzročnika. Ispitanici koji su imali gram pozitivne izolate bili su mlađi, imali su nižu saturaciju O<sub>2</sub>, više su koristili mehaničku ventilaciju, te su dulje boravili u JIL-u i bolnici, u odnosu na ispitanike sa gram negativnim izolatima.

3. U odnosu na muške ispitanike, žene su bile starije, imali su manje vrijednosti prokalcitonina, te je bila manja potreba za vazopresorima i dijalizom.

4. Ispitanici koji su imali septički šok imali su značajno veći bolničku smrtnost u odnosu na ispitanike sa sepsom bez šoka. Kod ispitanika sa septičkim šokom značajno su bile veće vrijednosti bilirubina, laktata, te SAPS II bodova, odnosno značajno su manje bile vrijednosti bikarbonata, u odnosu na ispitanike bez šoka. Navedeni parametri pri prijemu mogu biti prediktori razvoja šoka. Ispitanici sa šokom više su boravili u JIL-u, te su više koristili vazopresore, dijalizu i mehaničku ventilaciju.

5. Ispitanici koji su preminuli bili su stariji, imali su manje vrijednosti prokalcitonina i bikarbonata, a više vrijednosti laktata i SAPS II bodova pri prijemu u odnosu na preživjele ispitanike. Navedeni parametri mogu biti prediktori smrtnog ishoda kod bolesnika sa sepsom. Preminuli ispitanici manje su boravili u JIL-u i bolnici općenito, te su dulje koristili hemodijalizu i vazopresore u odnosu na preživjele.

6. Nađene su korelacije između broja dana korištenja vazopresora sa protrombinskim vremenom, kalijem, saturacijom kisika. Nađene su korelacije između duljine korištenja respiratora sa dobi, saturacijom kisika te parcijalnim tlakom CO<sub>2</sub>. Broj dana na dijalizi povezan je sa dobi, kalijem, protrombinskim vremenom. Navedene varijable pri prijemu mogu imati prediktivni učinak na klinički ishod bolesnika.

7. Dokazan je visoki stupanj korelacije između početne koncentracija laktata u serumu i početnog protrombinskog vremena, bikarbonata i bilirubina. Navedeni laboratorijski paramteri mogu predvidjeti koncentraciju laktata, što može biti klinički bitno ukoliko koncentracija laktata nije dostupna.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;801-10.
2. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H i sur. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
3. 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;315:762-74.
4. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM i sur. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26:1793-800.
5. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;27;23:374.
6. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. 2023 Jun 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [citirano: 29. lipnja 2024.]. Dostupno na: <http://https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/>
7. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34:77-84.
8. Savva A, Roger T. Targeting toll-like receptors: promising therapeutic strategies for the management of sepsis-associated pathology and infectious diseases. *Front Immunol*. 2013;4:387.
9. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:2536.
10. Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B in immunobiology. *Cell Res*. 2011;21:223-44.
11. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
12. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50:23-36.
13. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018;9:754.
14. Liappis AP, Gibbs KW, Nylen ES, Yoon B, Snider RH, Gao B i sur. Exogenous procalcitonin evokes a pro-inflammatory cytokine response. *Inflamm Res*. 2011;60:203-7.

15. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:407-20.
16. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:361-70.
17. Cao M, Wang G, Xie J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. *Cell Death Discov.* 2023;9:465.
18. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness-classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care.* 2006;10:221.
19. Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, Fligou F, Maroulis I, Marangos M i sur. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection.* 2018;46:751-60.
20. Bode C, Weis S, Sauer A, Wendel-Garcia P, David S. Targeting the host response in sepsis: current approaches and future evidence. *Crit Care.* 2023;27:478.
21. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P i sur. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med.* 2010;36:2019-29.
22. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology.* 2020;132:1238-245.
23. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock - basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am.* 2020;104:573-85.
24. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1701-6.
25. Kim WY, Hong SB. Sepsis and acute respiratory distress syndrome: recent update. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016;79:53-7.
26. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical ventilation in sepsis: A Reappraisal. *Shock.* 2017;47:41-6
27. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M i sur.; Beginning and ending supportive therapy for the kidney (best kidney) investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:431-9.
28. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M i sur. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26:915-21.

29. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:999-1006.
30. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol.* 2015;35:12-22.
31. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25:645-59.
32. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-247.
33. Woźnica EA, Inglot M, Woźnica RK, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27:547-51.
34. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
35. Briere S, Kumari R, Deboisblanc BP. The endocrine system during sepsis. *Am J Med Sci.* 2004;328:238-47.
36. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:141-5.
37. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:1752-8.
38. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D i sur. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care.* 2013;3:15.
39. Fulton II MR, Zubair M, Taghavi S. Laboratory Evaluation of Sepsis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [citirano: 22. lipnja 2024.]. Dostupno na: [http:// https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594258/](http://https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594258/)
40. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, Ong DS, Frencken JF, Schultz MJ i sur. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care.* 2015;19:319.
41. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA i sur. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA.* 2010;303:2495-503.
42. Sproston NR, El Mohtadi M, Slevin M, Gilmore W, Ashworth JJ. The effect of C-Reactive protein isoforms on nitric oxide production by u937 monocytes/macrophages. *Front Immunol.* 2018;9:1500.

43. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:98
44. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:234-41.
45. Rhee C. using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2016;4:249
46. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* 2005;365:871-5.
47. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G i sur. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care.* 2010;14:25.
48. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis.* 2020;12:16-21.
49. Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, Shapiro NI, Howell M, Tang A i sur. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. *J Emerg Med.* 2012;42:254-9.
50. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS i sur. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376:2235-44.
51. Kumar A. Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Crit Care Med.* 2016;44:234-5.
52. Prescott HC, Iwashyna TJ. Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:426-9.
53. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1308-15.
54. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24:292-9.
55. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V i sur. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-97.
56. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO i sur. Prone position for acute respiratory distress syndrome. a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:280-8.
57. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* 2008;12:47.

58. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U i sur; German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock-a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:904-9.
59. Hellman T, Uusalo P, Järvisalo MJ. Renal replacement techniques in septic shock. *Int J Mol Sci*. 2021;22:10238.
60. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:179-84.
61. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:305-15.
62. Roh J, Jo EJ, Eom JS, Mok J, Kim MH, Kim KU i sur. Factors predicting long-term survival of patients with sepsis on arrival at the emergency department:A single-center, observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:16871.
63. Granholm A, Møller MH, Krag M, Perner A, Hjortrup PB. Predictive Performance of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II and the Initial Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in acutely ill intensive care patients: post-hoc analyses of the sup-icu inception cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0168948.
64. Basodan N, Al Mehmadi AE, Al Mehmadi AE, Aldawood SM, Hawsawi A, Fatini F i sur. Septic shock: management and outcomes. *Cureus*. 20223;14:e32158.
65. Bode C, Weis S, Sauer A, Wendel-Garcia P, David S. Targeting the host response in sepsis: current approaches and future evidence. *Crit Care*. 2023;27:478.
66. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957-63.
67. Tekin B, Kiliç J, Taşkin G, Solmaz İ, Tezel O, Başgöz BB. The Comparison of scoring systems: SOFA, APACHE-II, LODS, MODS, and SAPS-II in critically ill elderly sepsis patients. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18:122-30.
68. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:636547
69. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care*. 2009;13:5.
70. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129:1432-40.

71. Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, Prescott HC. Epidemiology and outcomes of cancer-related versus non-cancer-related sepsis hospitalizations. *Crit Care Med*. 2019;47:1310-6.
72. Mankowski RT, Anton SD, Ghita GL, Brumback B, Cox MC, Mohr AM i sur. Older sepsis survivors suffer persistent disability burden and poor long-term survival. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:1962-9.
73. Kang C, Choi S, Jang EJ, Joo S, Jeong JH, Oh SY i sur. Prevalence and outcomes of chronic comorbid conditions in patients with sepsis in Korea: a nationwide cohort study from 2011 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2024;24:184.
74. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence*. 2014;5:213-8.
75. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54.
76. Raza HA, Hashmi AP, Khakwani MM, Ali MH, Jamil B. Review of sepsis in Pakistan: how far have we come? *IJID Reg*. 2023;10:108-13.
77. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34:2576-82.
78. Raza HA, Arshad A, Ayaz A, Raja MHR, Gauhar F, Khan M i sur. Vasopressin in conjunction with norepinephrine in septic shock: a retrospective cohort study from a low middle-income country. *Crit Care Explor*. 2020;2:e0274.
79. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Silva-Zamora J, Ramírez-Ibarguen A, Cornejo-Juárez P. Mortality in patients with hematological malignancies, febrile neutropenia, and septic shock. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18:235-42.
80. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 - results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24:239.
81. Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2021;37:279-301.
82. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32:548-53
83. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118:691-728.

84. Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management. *Chest*. 2016;149:252-61.
85. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18:503.
86. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S i sur. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019;27:51.
87. Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Kim JY i sur. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:24835.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Prikazati demografska i klinička obilježja bolesnika liječenih zbog sepse u internističkoj intenzivnoj jedinici u razdoblju od 18 mjeseci.

**Materijali i metode:** Provedeno je opservacijsko retrospektivno istraživanje u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Ispitanici su bili bolesnici zaprimljeni u internističku intenzivnu jedinicu zbog sepse i septičkog šoka.

**Rezultati:** Tijekom opserviranog razdoblja istraživano je 95 bolesnika, od toga 54 žene (56,8%). Žene su bile starije, imali su manje vrijednosti prokalcitonina, te manju potrebu za vazopresorima i dijalizom. Kao septički šok definirano je 37 (38,9%) ispitanika. Ispitanici koji su imali septički šok imali su značajno veću bolničku smrtnost, više su boravili u JIL-u, više koristili vazopresore, dijalizu i mehaničku ventilaciju, imali veće vrijednosti bilirubina, laktata, SAPS II bodova, te manje vrijednosti bikarbonata. Smrtni ishod u bolnici imalo je ukupno 58 (61,1%) ispitanika. Ispitanici koji su preminuli bili su stariji, imali su manje vrijednosti prokalcitonina i bikarbonata, a više vrijednosti laktata i SAPS II bodova pri prijemu. Od ispitanika koji su imali septički šok, 29 (78,4%) je umrlo u bolnici, dok je u skupini ispitanika sa sepsom bez šoka njih 29 (50,0%) preminulo u bolnici ( $P=0,005$ ). Od klinički pretpostavljenih izvorišta sepse urogenitalni sustav bio je najčešće izvorište (47 ispitanika ili 49,5%). Postoji korelacija između koncentracije laktata u serumu i: protrombinskog vremena ( $P=0,002$ ), ukupnog bilirubina ( $P<0,001$ ) i koncentracije bikarbonata ( $P<0,001$ ).

**Zaključak:** Ovim istraživanjem dokazano je kako je sepsa kao dijagnoza prijema u internistički JIL zastupljena u 12,4% svih prijema, sa visokim udjelom septičkog šoka i teških komorbiditeta, te u konačnici sa visokim postotkom prediktivne i stvarne smrtnosti. Najčešći fokus sepse bio je urogenitalni sustav, a najčešći izolat gram negativne bakterije. Žene su bile starije, imali su manje vrijednosti prokalcitonina, te manju potrebu za vazopresorima i dijalizom. Bolesnici sa septičkim šokom imali su značajno veću bolničku smrtnost, veće vrijednosti bilirubina, laktata, SAPS II bodova i manje vrijednosti bikarbonata, te su više su boravili u JIL-u, više koristili vazopresore, dijalizu i mehaničku ventilaciju. Preminuli ispitanici bili su stariji, imali su manje vrijednosti prokalcitonina i bikarbonata, a više vrijednosti laktata i SAPS II bodova, manje su boravili u JIL-u i bolnici, te su dulje koristili dijalizu i vazopresore. Dokazan je visoki stupanj korelacije između početne koncentracija laktata u serumu i početnog protrombinskog vremena, bikarbonata i bilirubina. Navedeni laboratorijski paramteri mogu predvidjeti koncentraciju laktata. Čimbenici lošijeg kliničkog ishoda su muški spol, starija dob, postojanje septičkog šoka, više vrijednosti bilirubina, laktata, SAPS II bodova, te manje vrijednosti bikarbonata i prokalcitonina u trenutnu prijema u JIL.

## **9. SUMMARY**

**The aim of the study:** To present the demographic and clinical characteristics of patients treated for sepsis in the medical intensive care unit over a period of 18 months.

**Materials and methods:** An observational retrospective study was conducted in the Intensive Care Unit (ICU) of the Department of Internal Medicine at the University Hospital of Split. The subjects were patients admitted to the ICU due to sepsis and septic shock.

**Results:** During the observed period, 95 patients were investigated, of whom 54 were women (56.8%). The women were older, had lower procalcitonin values, and had a lower need for vasopressors and dialysis. Septic shock was defined in 37 (38.9%) subjects. Subjects with septic shock had significantly higher in-hospital mortality, spent more time in the ICU, had more need for vasopressors, dialysis, and mechanical ventilation, and had higher values of bilirubin, lactate, SAPS II points, and lower values of bicarbonate. A total of 58 (61.1%) subjects died in the hospital. Subjects who died were older, had lower values of procalcitonin and bicarbonate, and higher values of lactate and SAPS II points at admission. Of the subjects who had septic shock, 29 (78.4%) died in the hospital, while in the group of subjects with sepsis without shock, 29 (50.0%) died in the hospital ( $P=0.005$ ). Of the clinically presumed sources of sepsis, the urogenital system was the most common source (47 subjects, or 49.5%). There were correlations between serum lactate concentration and: prothrombin time ( $P=0.002$ ), total bilirubin ( $P<0.001$ ) and bicarbonate concentration ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** Presented study proved that sepsis as a diagnosis of admission at medical ICU was represented in 12.4% of all admissions, with a high proportion of septic shock and severe comorbidities, and ultimately with a high percentage of predicted and actual mortality. The most common focus of sepsis was the urogenital system, and the most common isolates were gram-negative bacteria. The women were older, had lower procalcitonin values, and had a lower need for vasopressors and dialysis. Patients with septic shock had significantly higher in-hospital mortality, higher values of bilirubin, lactate, SAPS II points, and lower bicarbonate values, and they spent more time in the ICU, and used vasopressors, dialysis, and mechanical ventilation more. The deceased subjects were older, had lower values of procalcitonin and bicarbonate, and higher values of lactate and SAPS II points, spent less time in the ICU and hospital, and used dialysis, and vasopressors for longer. A high degree of correlation between initial serum lactate concentration and initial prothrombin time, bicarbonate, and bilirubin was demonstrated. The mentioned laboratory parameters can predict lactate concentration. Factors associated with a worse clinical outcome are male gender, older age, existence of septic shock, higher values of bilirubin, lactate, SAPS II points, and lower values of bicarbonate and procalcitonin at admission time at the ICU.