

## NEŠTO O DEFINICIJI I EPIDEMIOLOGIJI SEPSE

GORDANA CAVRIĆ, KHALED NASSABAIN<sup>1</sup>, INGRID PRKAČIN i DUBRAVKA BARTOLEK HAMP<sup>2</sup>

*Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska, <sup>1</sup>Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien, Pole mère-enfant, Neufchâteau, Francuska i <sup>2</sup>Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Dubrovnik, Hrvatska*

Učestalost sepse raste ali je zahvaljujući naporima kampanja i razvoju smjernica za liječenje sepse došlo do smanjenja smrtnosti. Ipak, ukupni se broj umrlih zbog sepse čak i povećava, jer veći broj ljudi obolijeva. Sepsu treba smatrati hitnim stanjem, gotovo usporedivo s akutnim srčanim infarktom. S obzirom na veliku učestalost i visoku smrtnost jako je važno definiciju sepse pokušati poboljšati. Definicija je važna i radi potrebe različitih istraživanja kao i aplikacije rezultata istraživanja u praksi. U siječnju 2014. tijekom 43. kongresa društva intenzivne medicine u San Francisku započelo se radom na novoj definiciji. Vjerojatno bi nova definicija sepse bila ono što se danas podrazumijeva pod teškom sepsom. Planira se da će ta nova definicija vjerojatno biti dovršena tijekom 2015. godine.

**Ključne riječi:** sepsa, definicija, epidemiologija

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Gordana Cavrić, prim., dr. med.  
 Odjel za aritmije, akutni koronarni sindrom i intenzivnu medicinu  
 Klinika za unutarnje bolesti  
 Klinička bolnica Merkur  
 Zajčeva 19  
 10 000, Zagreb, Hrvatska  
 Tel: +385 1 22 53 208  
 E-pošta: gordana.cavric1@gmail.com

### DEFINICIJA SEPSE

Naziv sepsa grčkog je podrijetla i znači truljenje. Riječ se prvi puta spominje u Homerovim poemama prije otprilike 2 700 godina. Također se nalazi u zbirci radova *Corpus Hippocraticum*, a upotrebljavali su je i Aristotel i Galen. Modernije razumijevanje sepse prvi puta postaje evidentno u opisu septikemije Schottmüllera iz 1914. godine. Tim nazivom on opisuje stanje invazije mikroba u krvotok uzrokujući znakove bolesti (1,2). William Osler je 1904. godine u djelu „Evolucija moderne medicine“ napisao da se čini da pacijent umire zbog odgovora tijela na infekciju prije negoli od infekcije same (3).

Moderni koncept sepse fokusiran je na humani odgovor na invadirajući organizam (bakterije, gljive, virusi

ili paraziti) (4). Godine 1992. objavljeni su rezultati tzv. konsenzus konferencije kojom se definira sindrom sistemnog upalnog odgovora (SIRS, od engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), sepsa, teška sepsa, septički šok i sindrom višestruke organske disfunkcije (MODS, od engl. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*). SIRS je odgovor na različite teške kliničke inzulte, a manifestira se prisutnošću 2 ili više sljedećih stanja: temperatura >38 °C ili <36 °C, srčana frekvencija >90/min, frekvencija disanja >20/min ili PaCO<sub>2</sub> <4,27 kPa i broj leukocita (L) >12x10<sup>9</sup>/L ili <4x10<sup>9</sup>/L ili prisutnost nezrelih oblika leukocita (>10 %). Sepsa je sistemni odgovor na infekciju uz prisutnost 2 ili više znakova SIRS-a koji su nastali kao rezultat infekcije. Teška sepsa je sepsa uz prisutnu organsku disfunkciju, hipoperfuziju ili hipotenziju. Hipoperfuzijske ili perfuzijske abnormalnosti mogu uključivati, ali nisu

Rad je izrađen u Odjelu za aritmije, akutni koronarni sindrom i intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, Zagreb, Hrvatska

ograničene na laktatnu acidozu, oliguriju ili akutnu alteraciju mentalnog statusa. Septički šok je sepsom inducirana hipotenzija usprkos adekvatnoj resuscitaciji tekućinom uz prisutnost perfuzijskih abnormalnosti. Pacijenti koji dobivaju inotropne ili vazopresorne tvari mogu biti nehipotenzivni u vrijeme mjerenja perfuzijskih abnormalnosti. Sepsom inducirana hipotenzija znači sistolički arterijski tlak <90 mm Hg ili smanjenje  $\geq 40$  mm Hg u odnosu na uobičajenu vrijednost u odsutnosti drugih razloga za hipotenziju. MODS je prisutnost poremećene organske funkcije u akutno bolesnog pacijenta pri čemu se homeostaza ne može održati bez intervencije (5).

Da bi se poboljšala dijagnoza sepse, 2001. godine na međunarodnoj konferenciji donešen je novi konsenzus o definiciji sepse (6). Prema novim definicijama, sepsa (u odraslih) je dokumentirana ili suspektna infekcija i nešto od sljedećih parametara:

#### 1. Opći parametri

- vrućica (temperatura  $>38,3$  °C)
- hipotermija (temperatura  $<36$  °C)
- srčana frekvencija  $>90$ /min ili  $>2$  standardne devijacije (SD) iznad normalne vrijednosti za dob
- tahipneja  $>30$ /min
- promijenjeni mentalni status
- signifikantni edemi ili pozitivni balans tekućine ( $>20$  mL/kg tijekom 24 sata)
- hiperglikemija (glukoza u plazmi  $>7,7$  mmol/L) u odsutnosti šećerne bolesti

#### 2. Upalni parametri

- leukocitoza - L  $>12 \times 10^9$ /L
- leukopenija - L  $<4 \times 10^9$ /L
- normalni broj leukocita uz prisutnost  $>10$  % nezrelih oblika
- C-reaktivni protein (CRP) u plazmi  $>2$  SD iznad normalne vrijednosti
- prokalcitonin (PCT) u plazmi  $>2$  SD iznad normalne vrijednosti

#### 3. Hemodinamski parametri

- arterijska hipotenzija: sistolički tlak  $<90$  mm Hg, srednji arterijski tlak (MAP, od engl. *Mean Arterial Pressure*)  $<70$  mm Hg, ili pad sistoličkog tlaka  $>40$  mm Hg u odraslih ili  $<2$  SD ispod normale za dob
- SvO<sub>2</sub> (saturacija kisikom u miješanoj venskoj krvi)  $>70$  %
- kardijalni indeks  $>3,5$  L/min/m<sup>2</sup>

#### 4. Parametri organske disfunkcije

- arterijska hipoksemija (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $<300$ ) (PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi; FiO<sub>2</sub> – udio

kisika u udahnutom zraku)

- akutna oligurija (izlučivanje urina  $<0,5$  mL/kg/h tijekom posljednja 2 sata)
  - porast kreatinina za  $\geq 44,2$   $\mu$ mol/L
  - abnormalnosti koagulacije (INR  $>1,5$  ili APTV  $>60$  s) (INR, od engl. *International Normalized Ratio*; APTV od aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme)
  - ileus
  - trombocitopenija (broj trombocita  $<100 \times 10^9$ /L)
  - hiperbilirubinemija (ukupni bilirubin  $>70$   $\mu$ mol/L)
5. Parametri tkivne perfuzije
- hiperlaktatemija ( $>3$  mmol/L)
  - sniženo kapilarno ponovno punjenje ili lividitet

Definicija teške sepse ostaje nepromijenjena. To je sepsa uz prisutnu disfunkciju organa. Opseg organske disfunkcije definira se upotrebom zbroja vrijednosti pojedinih parametara, tzv. MODS-a (od engl. *Multiple Organ Dysfunction Score*) (7) ili SOFA (od engl. *Sequential Organ Failure Assessment*) (8) (tablica 1).

**Tablica 1.**  
SOFA bodovanje

VARIJABLE / BODOVI	1	2	3	4
<b>neurološki,</b> Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
<b>plućni,</b> PaO <sub>2</sub> (mmHg)/FiO <sub>2</sub>	<400	<300	<200 s respiratornom potporom	<100 s respiratornom potporom
<b>kardiološki,</b> srednji arterijski tlak (mmHg)	<70	dopamin $\leq 5$ ( $\mu$ g/kg/min) ili adrenalin $\leq 0,1$ ( $\mu$ g/kg/min) ili dobutamin (u bilo kojoj dozi)	dopamin $>5$ ( $\mu$ g/kg/min) ili adrenalin $\leq 0,1$ ( $\mu$ g/kg/min) ili noradrenalin $\leq 0,1$ ( $\mu$ g/kg/min)	dopamin $>15$ ( $\mu$ g/kg/min) ili adrenalin $>0,1$ ( $\mu$ g/kg/min) ili noradrenalin $>0,1$ ( $\mu$ g/kg/min)
<b>bubrežni,</b> kreatinin u serumu $\mu$ mol/L (mg/L) ili diureza mL/dan	110-170 (1,2-1,9)	171-299 (2,0 - 3,4)	300-440 (3,5-4,9) ili <500	>440 ( $>5,0$ ) ili <200
<b>hematološki,</b> trombociti ( $\times 10^9$ /L)	<150	<100	<50	<20
<b>jetreni,</b> bilirubin u serumu $\mu$ mol/L (mg/dL)	20-32 (1,2-1,9)	33-101 (2,0-5,9)	102-204 (6,0-11,9)	>204 ( $>12,0$ )

(prilagođeno prema Vincent i sur., 1996.)

Septički šok je akutno zatajenje cirkulacije karakterizirano perzistentnom arterijskom hipotenzijom koja se ne može objasniti drugim uzrocima. Arterijska hipotenzija (u odraslih) se definira: sistolički tlak  $<90$  mm Hg, MAP  $<60$  mm Hg, ili pad sistoličkog tlaka  $>40$

mm Hg usprkos adekvatnoj volumnoj resuscitaciji i u odsutnosti drugih uzroka hipotenzije.

U posljednjem tekstu Smjernica za liječenje sepse objavljenom 2013. godine (9) dijagnostički kriteriji za sepsu su uglavnom ostali isti osim što se navodi samo tahipneja (bez navođenja broja respiracija), izostavlja se kardijalni indeks kao parametar, uz akutnu oliguriju dodaje se da se to odnosi na stanje na vrijeme u posljednja 2 sata usprkos adekvatnoj resuscitaciji tekućinom, a kao hiperlaktatemija se navodi vrijednost  $>1$  mmol/L. Također se navode dijagnostički kriteriji za tešku sepsu. To je sepsom inducirana tkivna hipoperfuzija ili disfunkcija organa pod čim se podrazumijeva bilo što od sljedećeg za što se misli da bi mogla biti posljedica infekcije:

- sepsom inducirana hipotenzija
- laktati iznad gornje granice laboratorijske normale
- izlučivanje urina  $<0,5$  mL/kg/h tijekom više od 2 sata usprkos adekvatnoj resuscitaciji tekućinom
- akutna ozljeda pluća s  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$  u odsutnosti pneumonije kao izvora infekcije
- akutna ozljeda pluća s  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$  u prisutnosti pneumonije kao izvora infekcije
- kreatinin  $>176,8$   $\mu\text{mol/L}$
- bilirubin  $>34,2$   $\mu\text{mol/L}$
- broj trombocita  $<100 \times 10^9/\text{L}$
- koagulopatija (INR  $>1,5$ )

Definicija septičkog šoka je u načelu ista osim što se sada navode vrijednosti MAP-a  $<70$  mm Hg umjesto  $<60$  mm Hg.

Iz navedenog se vidi kako se najveća "zabuna" može dogoditi u postavljanju dijagnostičkih kriterija za tešku sepsu jer postoje neke neusklađenosti ili nejasnoće naročito što se tiče vrijednosti kreatinina, bilirubina, laktata, te vrijednosti trombocita i INR-a koje su jednake i za sepsu i tešku sepsu. Osim toga kriteriji SIRS su vrlo osjetljivi tako da do 90 % pacijenata koji su primljeni u jedinicu intenzivne skrbi (JIS) zadovoljavaju te kriterije (4,10,11). Obrnuto, u istraživanju Shapira i sur. nađeno je da 34 % pacijenata s teškom sepsom i 24 % pacijenata sa septičkim šokom nemaju kriterije SIRS-a (12). U retrospektivnom istraživanju kojim su obuhvaćena 742 pacijenta nađeno je da je primjenom definicija iz 2001. godine u odnosu na definicije iz 1992. godine prevalencija teške sepse i septičkog šoka bila značajno viša. Također smrtnost pacijenata sa septičkim šokom prema definiciji iz 2001. godine bila je niža (22 %) u odnosu na smrtnost (27 %) kada se septički šok definirao prema kriterijima iz 1992. godine. Senzitivnost da se predvidi smrtnost bila je viša s novijom definicijom (92 % naspram 88 %), ali je specifičnost bila manja (31 % naspram 49 %) (13). Razliku

je našlo i istraživanje Zhaoa i sur. (14)- senzitivnost definicije iz 2001. god. naspram starije definicije bila je 96,9 % i 94,6 %, a specifičnost 58,3 % naspram 61 %. Dakle, nova definicija ima višu senzitivnost, ali manju specifičnost.

Većina kliničara neće smatrati svog pacijenta septičnim ako npr. ima blažu virusnu upalu gornjih dišnih puteva praćenu blaže povišenom temperaturom i tahikardijom. To je rezervirano za pacijenta koji „izgleda loše“ i na tragu toga je i posljednja definicija sepse iznešena od *International Sepsis Forum* tijekom Simpozija Merinoff 2010. g.: Sepsa je životno-ugrožavajuće stanje koje nastaje kada tjelesni odgovor na infekciju dovodi do ozljede vlastitih tkiva i organa (4,15). Često se pod terminom sepsa zapravo misli na ono što je po definiciji teška sepsa. Stoga su neki autoriteti s tog područja mišljenja da bi organsku disfunkciju trebalo uključiti u kriterije za sepsu (15).

S obzirom na veliku učestalost i visoku smrtnost jako je važno pokušati definiciju sepse poboljšati. Definicija je važna i radi potrebe različitih istraživanja kao i aplikacije rezultata istraživanja u praksi.

Tijekom 27. kongresa Europskog društva intenzivne medicine održanog u Barceloni od 27. rujna do 01. listopada 2014., eksperti su raspravljali o potrebi nove definicije, a poduzeti su i određeni koraci s time u vezi. U siječnju 2014. tijekom 43. kongresa Društva intenzivne medicine u San Francisku započelo se radom na novoj definiciji. Vjerojatno bi nova definicija sepse bila ono što se danas podrazumijeva pod teškom sepsom. Planira se da bi ta nova definicija vjerojatno bila dovršena tijekom 2015. (16).

## EPIDEMIOLOGIJA SEPSE

Neke epidemiološke podatke koji se tiču Hrvatske nalazimo u dva članka. Analiza 314 epizoda sepse u kliničkoj bolnici u razdoblju od 2000. do 2005. godine pokazala je da se postotak pacijenata koji su primljeni zbog sepse u JIS povećao od 3,7 % (2000.) na 11,7 % (2005. g.), a mortalitet je iznosio 14,2 % i 20,3 % (2000. i 2005. g.). U navedenom šestogodišnjem razdoblju postotak pacijenata koji su primljeni zbog sepse iznosio je 31,8 %, teške sepse 28,6 % i septičkog šoka 39,8 %. Ukupni mortalitet tijekom navedenog razdoblja iznosio je 17 % za sepsu, 33,7 % za tešku sepsu i 72,1 % za septički šok, a smrtnost je bila veća u zimskom razdoblju. Mikrobiološki potvrđena sepsa bila je u 74,8 % pacijenata, a pozitivne hemokulture u 49 %. Gram negativna sepsa bila je najčešća, potom gram pozitivna i polimikrobna. Sepsa povezana s infekcijama donjeg dišnog sustava kao ishodištem imala je lošiji ishod (17).

Drugo hrvatsko istraživanje kojim su obuhvaćene 24 JIS tijekom jednogodišnjeg razdoblja (studeni 2004. do listopada 2005.) našlo je da je ukupno 8,6 % pacijenata hospitaliziranih u JIS-u liječeno zbog septičkog sindroma ili teške sepse što je bio treći po učestalosti razlog hospitalizacije u JIS. Mortalitet je iznosio 29 % za septički sindrom, 35 % za tešku sepsu i 34 % za septički šok (18).

Prema dokumentaciji hrvatskog Državnog zavoda za statistiku - na rang ljestvici 10 vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj nema sepse (vodeće dijagnoze su: ishemijske bolesti srca 21,38 %, cerebrovaskularne bolesti, zloćudna novotvorina dušnika, dušnica ili pluća, zloćudne novotvorine debelog crijeva, hipertenzivne bolesti, kronične bolesti donjeg dišnog sustava, insuficijencija srca, dijabetes melitus, zloćudna novotvorina dojke, kronične bolesti jetre, fibroza i ciroza) (19). Na rang listi bolničkog pobola osoba starije životne dobi (65 i više godina) u Hrvatskoj 2013. g. sepsa se nalazi na 12. mjestu (na 1. mjestu je senilna katarakta, na 4. mjestu pneumonija, na 6. mjestu akutni srčani infarkt) (20).

Također, prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2013. godinu udio meticilin-rezistentnih stafiloka (MRSA) u ukupnom broju izolata *Staphylococcus aureus* u 2012. godini iznosio je 12 %, što potvrđuje trend smanjenja stope MRSA prvi put uočen 2010. godine. Multiplorezistentni *P. aeruginosa* i dalje je veliki problem, ali se rezistencija na karbapeneme (17 %) nije bitnije mijenjala u odnosu na prijašnju godinu. Prati se i dalje veliki porast rezistencije *Acinetobacter baumannii* izolata na karbapeneme (23 % u 2009. g., 34 % u 2010., 64 % u 2011., 68 % u 2012. te 78 % u 2013. g.). Njegova otpornost na ampicilin/sulbaktam raste i 2013. god. iznosila je 26 %. Također su zabilježeni i rijetki izolati rezistentni na kolistin (21).

Meta-analiza o incidenciji sepse, teške sepse i septičkog šoka koje su obuhvaćale MEDLINE baze podataka u razdoblju od 1980. do 2008. našla je da se incidencija sepse kretala od 22 do 240/100 000, teške sepse od 13 do 300/100 000, a septičkog šoka 11/100 000. Mortalitet je iznosio do 30 % za sepsu, 50 % za tešku sepsu i do 80 % za septički šok (22).

Incidencija teške sepse u prehospitalnoj hitnoj službi prema istraživanju Seymoura i sur. u razdoblju od 2000. do 2009. iznosila je 3,3/100 posjeta hitne službe, što je bilo više nego za akutni srčani infarkt ili moždani udar (2,3/100 i 2,2/100), a 19,6 % ih je umrlo u bolnici (23).

U istraživanju kojim je obuhvaćeno razdoblje od 1999. do 2008. godine i podatci za ukupno 5 033 257 hospi-

talizacija zbog teške sepse (SAD) nađeno je sniženje bolničkog mortaliteta od teške sepse od 40 % na 27,8 %. Vodeći uzročnici bili su gram-negativne bakterije (51,5 %), potom gram-pozitivne (45,6 %), anaerobi (1,7 %) i gljive (1,2 %). Prosječna dob pacijenata je iznosila 66,3 godine (tijekom navedenog razdoblja se povećala sa 65,5 na 67 godina), 49,2 % pacijenata bile su žene, 68 % bijelci, prosječan broj dana boravka u bolnici se u navedenom razdoblju nešto smanjio (od 16 na 14,2 dana, prosječno 15,2). Najčešći organ do čijeg je oštećenja funkcije došlo bila su pluća (24).

Meta-analiza multicentričnih randomiziranih studija koje su uključivale pacijente s teškom sepsom od 1991. do 2009. g. našla je sniženje mortaliteta od 46,9 % na 29 % (prosječno 3 % godišnje) (25).

Analizom do tada objavljenih studija o incidenciji i mortalitetu teške sepse od 2004 do 2009. nađeno je da ovisno o tome koja se metoda koristila –prosječna godišnja incidencija je varirala od 300 do 1 031/100 000, ali je prosječno godišnje povećanje iznosilo 13 %-13,3 % neovisno o kojoj se studiji radilo. Također je utvrđeno i sniženje mortaliteta (od 35,2 % na 25,6 % prema jednoj, a 17,8 % na 12,1 % prema drugoj metodi). Međutim, aktualni broj smrti (ukupni mortalitet) od teške sepse se tijekom promatranog razdoblja povećao te je i prema najkonzervativnijoj procjeni (26,27) broj smrti zbog teške sepse iznosio 229 044 u 2009. g., što je smrtnost zbog teške sepse svrstalo na treće mjesto najčešćih uzroka smrti u SAD, nakon srčane bolesti i malignih neoplazmi (28).

Podatci registra PROGRESS (*Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis*) koji su obuhvatili 37 zemalja i 276 JIS u od prosinca 2002. do prosinca 2005. g. našli su da je dijagnoza teške sepse bila postavljena u 45,7 % pacijenata prije prijma u JIS, pri prijmu u JIS u njih 29,1 %, a nakon prijma 25,2 %. U 59,3 % slučajeva radilo se o muškarcima. Prosječna smrtnost u JIS-u bila je 39,2 %, a u bolnici 49,6 %. Prosječna duljina boravka u JIS-u bila je 14,6 dana, a u bolnici 28,2 dana (29).

Retrospektivna analiza pacijenata koji su bili hospitalizirani zbog teške sepse u Australiji i Novom Zelandu u razdoblju od 2000. do 2012. godine našla je redukciju mortaliteta od 35 % na 18,4 %, iako se ukupan broj (i postotak) koji su zbog navedene dijagnoze bili hospitalizirani povećao (7,2 % naspram 11,1 %), a s obzirom na to povećan je apsolutni mortalitet (949 slučajeva 2000. god, a 2 300 slučajeva 2012. god.) (30).

U rezultatima sistematske analize 235 uzroka smrti u svijetu, dijagnoza sepse i to kao neonatalna sepsa nalazi se na 20. mjestu u svijetu 1990., a na 25. mjestu 2010. g. No vrlo je vjerojatno da je sepsa kao nepo-

sredni uzrok smrti mogla biti i u slučaju dijagnoza kao što su npr. infekcije donjeg respiratornog trakta (3. mjesto 1990., a 4. mjesto 2010. god.), AIDS-a, dijareje, malarije, dijabetesa melitusa - sve se te dijagnoze nalaze među prvih 11. na svijetu 2010. g. Prema tzv. globalnom gubitku godina života - infekcije donjeg respiratornog sustava nalaze se 2010. god. na 2. mjestu u svijetu (31). To ukazuje da se dijagnoza sepse vjerojatno nedovoljno primjenjuje, odnosno kod za sepsu prema svjetskoj klasifikaciji bolesti, odnosno moguće da se sepsa još uvijek ne prepoznaje kao neposredni uzrok smrti. I iz ovog istraživanja moglo bi se posredno isčitati da učestalost sepse raste, čini se da se smrtnost smanjuje, iako se zapravo ukupni broj umrlih od sepse povećava (jer od sepse obolijeva više ljudi). Tu je bojazan iznio i profesor Konrad Reinhart tijekom svog predavanja na 27. kongresu Europskog udruženja intenzivne medicine koji se održao u Barceloni 2014. god. (32). Slično se mogu protumačiti i prije navedeni podatci hrvatskog Državnog zavoda za statistiku (19, 20).

Prema podacima Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku (SAD) broj hospitalizacija zbog septikemije ili sepse (prva ili glavna dijagnoza) se povećao od 326 000 godine 2000. na 727 000 u 2008. g., što znači da se stopa ovih hospitalizacija više nego udvostručila (116/100 000 naspram 240/100 000). Također se broj hospitalizacija pacijenata sa septikemijom ili sepsom (prva, glavna ili sekundarna dijagnoza) povećao sa 621 000 u 2000. g. na 1 141 000 u 2008. g. a stopa se dakle povećala 70 % (od 221/100 000 na 377/100 000). Stopa hospitalizacija zbog septikemije ili sepse mnogo je viša kod onih koji imaju 65 godina i više nego li onih s manje od 65 godina (1 222/100 000 naspram 95/100 000). Pacijenti koji su hospitalizirani zbog septikemije ili sepse teže su bolesni (veća je vjerojatnost da imaju istodobno i sedam ili više drugih dijagnoza) i njihova je hospitalizacija prosječno 75 % dulja negoli pacijenata koji su hospitalizirani zbog drugih stanja (33). Razlozi za takvo povećanje učestalosti mogli bi biti starenje populacije s prisutnosti više kroničnih bolesti, češća upotreba invazivnih postupaka, imunosupresivni lijekovi, transplantacija, porast rezistencije mikroorganizama na antibiotike (33), a možda i klimatske promjene koje podržavaju širenje patogenih mikroorganizama (32).

Sve to povećava i troškove liječenja. Prema podacima iz SAD - 2011. godine sepsa je bila na prvom mjestu kao stanje na koje se potrošilo najviše novca (20,298 milijardi dolara) (ukupno 1 094 000 hospitalizacija) (34). Prema istraživanju Walkeya i sur. prosječni direktni troškovi pojedinačno su iznosili 26 304 \$ (35), a prema podacima Moerera i sur. (36) ti su troškovi iznosili prosječno 23 297±18,631 € po pacijentu i prosječno 1 318 €/dan, a za pacijente koji nisu preživjeli

25 446 €. Istodobno se broj hospitalizacija zbog akutnog srčanog infarkta smanjio od 287/100 000 (2000. g.) na 208/100 000 (2008. g.) (37).

Infekcije respiratornog trakta, posebno pneumonija, najčešće su ishodište infekcije u sepsi, a lokalizacija svih ishodišta sepse, osim genitourinarnog trakta - češća je u muškaraca nego u žena (respiratorni, bakterijska - nespecificiranog ishodišta, abdominalni, vezano uz različite uređaje, rane i meka tkiva, središnji živčani sustav, endokarditis) (38-40). Prema velikoj studiji EPIC (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*) II gram-negativni mikroorganizmi bili su češće izolirani (62,2 %) nego gram-pozitivni (46,8 %) (38,41). Postotak pacijenata s teškom sepsom i negativnim kulturama može biti visok (41,5 %- 61,5 %) (24,40). Čini se da žene imaju manji rizik za razvoj sepse u odnosu na muškarce (38,42,43), a veća je incidencija sepse među crncima nego među bijelcima (38,44,45). Više od polovice slučajeva teške sepse javlja se u pacijenata koji su stariji od 65 godina. Također više od polovice pacijenata koji razviju tešku sepsu imaju bar jednu kroničnu bolest, pa se tako ona češće javlja u onih koji imaju kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, rak, kroničnu bubrežnu i jetrenu kao i šećernu bolest. Također je češća među onima koji su smješteni u ustanove za produljenu ili kroničnu skrb (38,39). Što se tiče raka kao jednog od najčešćih komorbiditeta, ipak se stopa smrtnosti od te bolesti povezane sa sepsom tijekom godina smanjuje (od 44,7 % 1979. g. do 23,8 % u 2001. g.) što je možda posljedica i sigurnije kemoterapije (38,46). Teška sepsa češće se javlja tijekom hladnijih godišnjih doba (35 % više zimi nego ljeti prema istraživanju iz Velike Britanije te 17,7 % više zimi nego u jesen prema istraživanju iz SAD) (38,47, 48).

Zašto netko na isti infektivni uzročnik razvija tek minimalne simptome bolesti, a drugi razvijaju sepsu ili septički šok nije poznato (49). Genetski čimbenici nedvojbeno imaju važnu ulogu u patofiziologiji sepse. Prema studiji Sorensena i sur. iz 1988. godine, koja je pratila usvojenu djecu te njihove biološke roditelje i usvojitelje, nađeno je da ako je biološki roditelj umro od infekcije prije 50. godine života, relativni je rizik za njihovu djecu da umru od infektivnog uzroka bio povećan 5,81 puta. Istodobno rizik za smrtnost zbog kardiovaskularnih razloga bio je 4,5 puta veći (38,50).

## NAKON SEPSE

Praćenjem pacijenata koji su preživjeli septički šok našlo se da imaju visok mortalitet (45 %) u razdoblju od 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice, a i kvaliteta života im ostaje niža negoli u ostaloj populaciji (51).

Prema istraživanju Weyckera i sur. jednogodišnji i petogodišnji mortalitet nakon preživljenja teške sepse iznosio je 51,4 % i 74,2 % (pacijenti su bili hospitalizirani u razdoblju od siječnja 1991. do konca kolovoza 2000. g.), kumulativni trošak za inicijalnu hospitalizaciju prosječno je po pacijentu iznosio 44 600 američkih \$, nakon godine dana 78 500 \$, a nakon 5 godina 118 800 \$ (52). Mortalitet prethodno zdravih pacijenata mlađih od 60 godina koji su preboljeli tešku sepsu imali su desetogodišnji mortalitet veći negoli drugi kritično bolesni pacijenti koji nisu imali sepsu, kao i pacijenti koji su bili podvrgnuti kardiovaskularnoj kirurgiji (30,5 % naspram 22,1 % i 15,9 %) (53). Mortalitet pacijenata starijih od 65 godina koji su preboljeli tešku sepsu nakon jedne godine iznosio je 31 %, a nakon dvije godine 43 % (54).

Pacijenti koji su liječeni u JIS-u i koji su preživjeli, uključujući i pacijente koji su liječeni zbog sepse, mogu razviti klinički značajne simptome posttraumatskog stresnog poremećaja u 22 % slučajeva (55). Također, pacijenti koji su preživjeli tešku sepsu imaju 10,6 %-tnu prevalenciju razvoja srednje teškog do teškog kognitivnog oštećenja i visoku stopu novih funkcionalnih oštećenja. Smatra se da se prema podacima iz SAD-a oko 20 000 novih slučajeva srednje teških do teških kognitivnih oštećenja u osoba sa 65 i više godina može pripisati sepsi (56). Preživjeli pacijenti mogu imati povećani rizik novih infekcija što je povezano i s povećanim mortalitetom (57) kao i veći rizik kardiovaskularnih događaja (58).

Podizanje razine svijesti o sepsi, njenom značenju i potrebi što boljeg liječenja dovelo je i do razvoja smjernica za liječenje sepse. Prve smjernice su objavljene 2004. g. (59), druge 2008. (60), a treće 2013. (9). Primjena smjernica dovela je i do smanjenja mortaliteta. U istraživanju Castellanos-Ortega i sur. bolnički mortalitet odraslih pacijenata sa septičkim šokom bio je smanjen sa 57,3 % na 37,5 % (61), a sniženje mortaliteta u pacijenata s teškom sepsom i septičkim šokom nađeno je i u drugim istraživanjima (62, 63).

## VAŽNOST PREPOZNAVANJA I LIJEČENJA SEPSE

Svijest o potrebi što ranijeg prepoznavanja i liječenja sepse proizašla je iz rezultata različitih istraživanja kao što je npr. istraživanje Kumara i sur. koji su našli da je primjena adekvatnog antimikrobnog lijeka unutar prvog sata hipotenzije u septičkom šoku povezana sa stopom preživljenja od 79,9 %, a sa svakim satom odgode primjene adekvatne antimikrobne terapije stopa preživljavanja se smanjuje u prvih 6 sati za prosječno 7,6 %. Ako se adekvatna antimikrobna terapija daje

5-6 sati nakon pojave hipotenzije, preživljenje iznosi samo 42 %, a ako se to učini nakon 9-12 sati preživljenje je 25,4 % (64). Takvo saznanje nameće potrebu da se sepsa, a naročito teška sepsa i septički šok, prepoznaju i tretiraju kao hitnosti (65), ali pri tome ne zaboraviti liječiti i druge bolesti koje nisu sepsa (66). Hitnim zbrinjavanjem i adekvatnim liječenjem uspjela se smanjiti smrtnost od srčanog infarkta. Stoga bi se prema sepsi trebalo postaviti kao prema srčanom infarktu (67). U liječenju srčanog infarkta imamo učinkovite mjere detekcije (troponin, EKG, UZV srca) i liječenja (hitna perkutana koronarna intervencija na mjestu u krvnoj žili koje se relativno brzo može ustanoviti). U prepoznavanju sepse još uvijek nemamo egzaktnu definiciju, klinička slika može se značajno razlikovati od pacijenta do pacijenta, ponekad do dijagnoze dolazimo i isključivanjem mogućih drugih bolesti koje mogu dovesti do slične kliničke slike. Ne postoji jednoznačni dijagnostički biljeg za sepsu, a da ne govorimo o verificiranju uzročnika infekcije čije traženje i rezultati tog traženja zahtijevaju vrijeme. U međuvremenu, ako smo pravilno postavili dijagnozu sepse i čak na vrijeme počeli liječiti, ostaje nam čekati i nadati se da smo „pogodili“ antibiotik.

Edukacija koja će dovesti do ranog prepoznavanja i adekvatnog liječenja sepse može dovesti do smanjenja mortaliteta, duljine boravka u JIS-u i u bolnici kao i uštedu na troškovima (u istraživanju Armena i sur. prosječno 1 949 \$) (68,69).

Smatra se kako svakih nekoliko sekundi jedna osoba u svijetu umre zbog sepse. Sve te spoznaje navele su na potrebu boljeg promišljanja o sepsi, a to je dovelo do osnivanja tzv. *Global Sepsis Alliance* te uvođenja Svjetskog dana sepse. Prvi puta je obilježen 13. rujna 2012. g. (70). Važnost edukacije i prevencija, širenje dobre prakse higijene i pranja ruku ne mogu se dovoljno naglasiti, pa i činjenje tako jednostavnih stvari kao navesti u otpusnom pismu koje je antibiotike i u kojem vremenu pacijent dobivao ne bi li se skratilo vrijeme, koliko je god to moguće, započinjanja primjene adekvatnog antimikrobnog lijeka (znajući da je preporuka u posljednjim smjernicama za liječenje teške sepse i septičkog šoka zbog mogućnosti razvoja rezistencije, izbjegavati empirijsku primjenu antibiotika koje je pacijent dobivao u posljednja 3 mjeseca) (9,70).

Opasnost od razvoja rezistencije na antibiotike prepoznata je kao globalni problem ne samo među medicinarima. U članku koji iznosi *BBC News* 02. 07. 2014. britanski premijer David Cameron kaže da ako se ne bude djelovalo, gledat ćemo gotovo nezamislivi scenarij gdje antibiotici više neće djelovati i vratit ćemo se u tamno doba medicine kada će inače izlječive infekcije i ozljede ponovno ubijati. O tome se raspravljalo na sastanku lidera skupine G7 u lipnju 2014., a teme sljede-

ćeg sastanka bit će povećanje broja bakterija rezistentnih na antibiotike, tržište na kojem nema novih klasa antibiotika više od 25 godina i globalna prekomjerna upotreba antibiotika. Procjenjuje se da su bakterije rezistentne na antibiotike odgovorne za 5000 smrti godišnje u Velikoj Britaniji i oko 25 000 smrti godišnje u Europi. Dame Sally Davies, glavni medicinski direktor (*Chief Medical Officer*) za Englesku navodi da je antimikrobna rezistencija kao tempirana bomba i smatra je jednako važnom prijetnjom kao što je terorizam (71).

Predsjednik Sjedinjenih Američkih Država Barack Obama u naredbi od 18. rujna 2014. traži formiranje radne skupine za suzbijanje bakterija rezistentnih na antibiotike, jer prema podacima CDC-a (*Centers for Disease Control and Prevention*) procjenjuje se da je u SAD-u godišnje 2 milijuna bolesti i 23 000 smrti uzrokovanih bakterijama koje su rezistentne na antibiotike (72).

## ZAKLJUČAK

Učestalost sepse je u porastu pa iako su dosadašnji naponi kampanja za liječenje sepse pokazali određene rezultate, potrebna je daljnja edukacija i širenje spoznaja o tome da sepsu treba tretirati kao hitno stanje. Edukacija i pridržavanje higijenskih pravila važni su kako u liječenju tako i u pokušaju suzbijanja rezistencije mikroba na antibiotike. U pravilnom i brzom prepoznavanju ulogu ima i adekvatna definicija sepse koja se i dalje usavršava.

## L I T E R A T U R A

1. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word „sepsis“. *Intensive Care Med* 2006; 32: 2077.
2. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 256-63.
3. Gaieski DF, Goyal M. What is sepsis? What is severe sepsis? What is septic shock? Searching for objective definitions among the winds of doctrines and wild theories. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 867- 71.
4. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definition: time for change. *Lancet* 2013; 381: 774-75.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB i sur. ACCP/SCCM consensus conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definition conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-38.

7. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard G, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.

8. Vincent JL, Moreno R, Takala J i sur. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.

9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.

10. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL i sur. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Actuely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006; 32: 421-27.

11. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed- infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc* 2011; 13: 146-50.

12. Shapiro N, Howell MD, Bates DW i sur. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 583-90.

13. Weiss M, Huber-Lang M, Taenzer M i sur. Different patient casemix by applying the 2003 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992 ACCP/SCCM sepsis definitions in surgical patients: a retrospective observational study. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2009; 9: 25.

14. Zhao H, Heard SO, Mullen MT i sur. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physician/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. *Crit Care Med* 2012; 40:1700-6.

15. Czura CJ. „Merinoff Symposium 2010: sepsis“- speaking with one voice. *Mol Med* 2011; 17: 2-3.

16. Singer M. The San Francisco definition. 2014; Dostupno na URL adresi: <http://www.esicm.org/flash-conferences/barcelona-2014>. Datum pristupa informaciji 08. Siječnja 2015.

17. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradišer M, Šefer S, Vučićević Ž. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J* 2006; 47: 385-97.

18. Gašparović V, Gornik I, Ivanović D. Sepsis syndrome in Croatian intensive care units: piloting a national comparative clinical database. *Croat Med J* 2006; 47: 404-9.

19. Rodin U, Čorić T, Mihel S i sur. Stanovništvo i vitalni događaji. U: Poljičanin T, Benjak T, ur. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014, 25-61.

20. Mihel S, Rodin U. Pobol i uzroci smrti osoba starije životne dobi. U: Poljičanin T, Benjak T, ur. Hrvatski zdravstve-

no- statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014, 307-18.

21. Tambić- Andrašević A. Osjetljivost bakterijskih izolata na antibiotike u Hrvatskoj. U: Poljičanin T, Benjak T, ur. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014, 177-79.

22. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health* 2012; 2: 010404.

23. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre- hospital emergency care. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1264-71.

24. Ani C, Farshidpanah S, Stewart AB, Nguyen HB. Variations in organism- specific severe sepsis mortality in the United States: 1999- 2008. *Crit Care Med* 2015; 43: 65-77.

25. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta- analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 625-31.

26. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244-50.

27. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41: 1167-74.

28. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, Miniño AM, Kung HS. Deaths: Preliminary data for 2009: U: National vital statistical reports. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2011, 59: 1-51.

29. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM i sur. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an International Sepsis Registry. *Infection* 2009; 37: 222-32.

30. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000- 2012. *JAMA* 2014; 311: 1308-16.

31. Lozano R, Naghavi M, Foreman K i sur. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.

32. Reinhart K. The burden of sepsis increases: fact or fiction. 2014; Dostupno na URL adresi: <http://www.esicm.org/flash-conferences/barcelona-2014>. Datum pristupa informaciji: 08. Siječnja 2015.

33. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. U: NCHS dana brief. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2011, 6.

34. Torio CM, Andrews RM. National inpatients hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. HCUP Statistical brief # 160. August 2013. Agency for healthcare research and quality, Rockville, MD. [11stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb160.pdf>.

pdf. Datum pristupa informaciji: 08. siječnja 2015.

35. Walkey AJ, Wiener RS. Hospital case volume and outcomes among patients hospitalized with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 548-55.

36. Moerer O, Schmid A, Hofmann M i sur. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1440-6.

37. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-65.

38. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5: 4-11.

39. Mayr FB, Yende S, Linde- Zwirble WT i sur. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010; 303: 2495-503.

40. Phua J, Ngerng WJ, See KC i sur. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture- positive severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17: R202.

41. Vincent JL, Rello J, Marshall J i sur. EPIC II group of investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-9.

42. 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.

43. HCUP Facts and Figures. Statistics on Hospital- Based Care in the United States. 2008; [2 stranice]. Dostupno na URL adresi: [http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2008/exhibit2\\_4.jsp](http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2008/exhibit2_4.jsp). Datum pristupa informaciji 08. siječnja 2015.

44. Barnato AE, Alexander SL, Linde- Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 279-84.

45. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. *Crit Care Med* 2007; 35: 763-8.

46. Williams MD, Braun LA, Cooper LM i sur. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; 8: R291-R298.

47. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-8.

48. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 410-5.

49. Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest* 2003; 124: 1103-15.

50. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988; 318: 727-32



51. Nessler N, Defontaine A, Launey Y, Morcet J, Mallédant Y, Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 881-8.
52. Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J, Angus DC, Oster G. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2316-23.
53. Linder A, Guh D, Boyd JH, Walley KR, Anis AH, Russell JA. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/ septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population. *Crit Care Med* 2014; 42: 2211-8.
54. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *Am J Med Sci* 2014; 347: 282-8.
55. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu J. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 421-34.
56. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010; 304: 1787-94.
57. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29: 87-95.
58. Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DC. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1065-74.
59. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H i sur. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-55.
60. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
61. Castellanos- Ortega Á, Suberviola B, García- Astudillo LA i sur. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality of septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1036-43.
62. Miller III RR, Dong L, Nelson NC i sur. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 77-82.
63. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS i sur. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1623-33.
64. Kumar A, Roberts D, Wood KE i sur. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
65. Global Sepsis Alliance. Fact sheet sepsis. 2015; [8 stranica]. Dostupno na URL adresi: [http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015\\_WSD\\_FactSheet\\_long\\_English.pdf](http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015_WSD_FactSheet_long_English.pdf). Datum pristupa informaciji 08. siječnja 2015.
66. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care- reasons for caution. *N Engl J Med* 2014; 370: 1673-76.
67. Herlitz J, Bång A, Wireklint-Sundström B i sur. Suspicion and treatment of severe sepsis. An overview of the prehospital chain of care. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20: 42.
68. Armen SB, Freer CV, Showalter JW i sur. Improving outcomes in patients with sepsis. *Am J Med Qual* 2014; pii: 1062860614551042.
69. Judd WR, Stephens DM, Kennedy CA. Clinical and economic impact of a quality improvement initiative to enhance early recognition and treatment of sepsis. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1269-75.
70. Reinhart K, Kissoon NT, Daniels R, Marshall J, Dellinger P, Jimenez EJ. What we learned from the first World Sepsis Day. *J Crit Care* 2012; 27: 735-36.
71. Walsh F. Antibiotic resistance: Cameron warns of medical „dark ages“. 2014; [3 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.bbc.com/news/health-28098838>. Datum pristupa informaciji: 08. siječnja 2015.
72. Presidential documents. Executive order 13676 of September 18, 2014. Combating antibiotic-resistant bacteria. *Federal Register* 2014; 184: 56931-35.

## SUMMARY

### SOMETHING ABOUT DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY OF SEPSIS

G. CAVRIĆ, K. NASSABAIN<sup>1</sup>, I. PRKAČIN and D. BARTOLEK HAMP<sup>2</sup>

*Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, Zagreb, Hrvatska, <sup>1</sup>Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien, Pole mère-enfant, Neufchâteau, France and <sup>2</sup>Dubrovnik General Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Dubrovnik, Croatia*

The prevalence of sepsis continues to increase, although, thanks to the efforts of the campaigns and the development of guidelines for sepsis treatment, the fatality rates have diminished, however, the sepsis total mortality is growing due to increased morbidity. Sepsis should be considered as an emergency almost similar to acute myocardial infarction. With regard to the high prevalence and high mortality rate, it is important to improve the definition of sepsis. This definition is also important in different researches, as well as in the application of the results in daily practice. In January 2014, at the 43rd Annual Congress of Society of Critical Care Medicine in San Francisco, the work on establishing a new definition of sepsis was started. New definition of sepsis probably would represent what is known today as severe sepsis. The new definition could probably be accomplished during 2015.

*Key words:* sepsis, definition, epidemiology