



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



NEZAVISNI PREDIKTORI MORTALITETA KOD PACIJENATA U SEPSI

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

prof. dr Ilija Andrijević

prof. dr Ivan Kopitović

Kandidat:

dr Srđan Gavrilović

Novi Sad, 2021. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Срђан Гавриловић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Илија Андријевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду; Институт за плућне болести Војводине у Сремској Каменици Проф. др Иван Копитовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду; Институт за плућне болести Војводине у Сремској Каменици
Наслов рада:	Независни предиктори морталитета код пацијената у сепси
Језик публикације (писмо):	Српски (<u>латиница</u>)
Физички опис рада:	Унети број: Страница <u>164</u> Поглавља <u>9</u> Референци <u>366</u> Табела <u>31</u> Слика <u>6</u> Графикона <u>32</u> Прилога <u>5</u>
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Интерна медицина; Интензивна терапија
Кључне речи / предметна одредница:	сепса; морталитет; прогноза; индекс тежине болести; лактат + крв; коморбидитет; пријем пацијената; јединице интензивне неге
Резиме на језику рада:	<p>Сепса је клинички синдром карактерисан присуством инфекције и неадекватног системског инфламаторног одговора организма и може се компликовати развојем септичног шока и мултиорганске дисфункције. Сепса представља један од највећих здравствених проблема данашњице широм света са високим морталитетом. Такође, она је главни превентабилни узрок смрти унутар болница. Познавање и јасно дефинисање предиктивних фактора морталитета код пацијената у сепси помаже у бржој идентификацији критично оболелих пацијената и правовременом ординирању адекватне терапије, те доприноси развоју нових стратегија примарне и секундарне превенције. Креирање модела за предикцију морталитета пружа могућност квантификације тежине стања пацијената, што их чини неизоставним у научно-истраживачком раду, поготово у областима побољшања квалитета и персонализоване медицине. Општи циљ овог истраживања је био да се утврде независни предиктори морталитета у сепси, као и да се формира предиктивни модел смртног исхода. Специфични циљеви су били да се утврди корелација концентрације лактата, врсте пријема и коморбидитета са морталитетом у сепси.</p> <p>Испитивање је спроведено као опсервационо, неинтервентно, делом ретроспективно, делом проспективно. Обухваћена је консекутивна серија пацијената са сепсом примљених у Јединицу интензивног лечења Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици од 01.01.2017. до 31.07.2019. године. Методама логистичке регресивне</p>

	<p>анализе су процењени фактори ризика за 28-дневни морталитет. Након идентификације независних предиктора конструисан је и валидиран предиктивни модел.</p> <p>Студијом је укупно обухваћено 307 пацијената са сепсом од којих је 52,4% преминуло унутар 28 дана од пријема. Није постојала статистички значајна разлика ($p > 0,05$) у морталитету од сепсе у односу на врсту пријема пацијената у јединицу интензивне неге. Вредност лактата при пријему и вредност Чарлсонског индекса је била у позитивној корелацији са морталитетом. Коначни модел предикције морталитета садржи следеће варијабле: вредност АПАЧЕ 2 скова преко 20, СОФА скова изнад 7, Чарлсоновог индекса коморбидитета преко 3 и концентрација лактата у серуму изнад 2,32 ммол/л. Формиран модел предикције је показао добру дискриминацију (AUC 0,754: 95% ИР=0,700-0,808), а исправно је класификовао 67,4% пацијената, са 70,8% осетљивости и 63,7% специфичности.</p> <p>Закључујемо да су независни предиктори морталитета код пацијената у сепси: виша концентрација лактата мерена у прва 24 часа од пријема у јединицу интензивног лечења, више вредности АПАЧЕ 2 скова, више вредности СОФА скова и више вредности Чарлсоновог индекса коморбидитета. За разлику од лактата и коморбидитета, не постоји статистички значајна разлика у морталитету од сепсе у односу на врсту пријема. Конструисан модел предикције је показао добру предиктивну валидност, упоредиву са осталим најчешће коришћеним моделима.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	21.12.2017.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Srđan Gavrilović
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. Ilija Andrijević, MD, PhD, full professor, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad Prof. Ivan Kopitović, MD, PhD, full professor, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad
Thesis title:	Independent predictors of mortality in patients with sepsis
Language of text (script):	Serbian language (<u>latin</u>)
Physical description:	Number of: Pages <u>164</u> Chapters <u>9</u> References <u>366</u> Tables <u>31</u> Illustrations <u>6</u> Graphs <u>32</u> Appendices <u>5</u>
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Internal medicine; Intensive care medicine
Subject, Key words:	Sepsis; Mortality; Prognosis; Severity of Illness Index; Lactic Acid + blood; Comorbidity; Patient Admission; Intensive Care Units
Abstract in English language:	Sepsis is a clinical syndrome characterized by both the presence of the infection and inadequate systemic inflammatory organism response that can be additionally complicated by the development of septic shock and multi-organ dysfunction. Recently sepsis is defined as one of the biggest health problems in the world with high mortality and a major preventable cause of death within hospitals. Knowledge and clear definition of predictive mortality factors for patients with sepsis contribute to faster identification of critically ill patients and timely administration of adequate therapy, as well as to the development of new strategies for primary and secondary prevention. Creating a model for predicting mortality provides the possibility of quantifying the severity of the patients' condition that can be indispensable in scientific research, especially in the areas of quality improvement and personalized medicine. The overall aim of this thesis was to determine independent predictors of mortality in sepsis, as well as to form a predictive model of mortality. Whereas specific objectives of the thesis were to determine the correlation of lactate concentration, type of admission and comorbidity with mortality for sepsis. The investigation was conducted as observational, non-interventional, partly retrospectively, partly prospectively. The research included consecutive series of patients with sepsis admitted to the Intensive Care Unit of the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica from 01.01.2017 to 31.07.2019. Risk factors for 28-day mortality were estimated by logistic regression analysis methods. After the estimation of independent predictors, a predictive model was constructed and validated. The study involved a total of 307 patients with sepsis, of whom 52.4% died within 28 days of admission. There was no statistically significant difference ($p>0.05$) in mortality from sepsis in relation with the admission type of

	<p>patients to the intensive care unit. The value of lactate at the time of admission and the value of the Charlson score were positively correlated with mortality. The final mortality prediction model contained the following variables: APACHE II score above 20, SOFA score above 7, Charlson comorbidity index over 3, and serum lactate concentrations above 2.32mmol/l. The prediction model formed showed good discrimination (AUC 0.754: 95% CI = 0.700-0.808), and were correctly classified 67.4% of patients, with 70.8% sensitivity and 63.7% specificity.</p> <p>It can be concluded that independent predictors of mortality in patients with sepsis are: higher lactate concentration measured in the first 24h of admission to the Intensive Care Unit, higher APACHE II scores, higher SOFA scores, and higher Charlson comorbidity index values. Unlike lactate and comorbidity, there is no statistically significant difference in mortality from sepsis in relation with the admission type. The constructed prediction model exhibited good predictive validity, comparable to other commonly used models.</p>
Accepted on Scientific Board on:	21/Dec/2017
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

Zahvalnica

Hvala mojim veoma strpljivim mentorima na razumevanju i pravim savetima tokom celokupnog projekta.

Hvala mojim ICU kolegama na stručnoj pomoći i intenzivnoj tolerantnosti tokom čitavog ovog procesa.

Hvala mojoj dragocenoj i uvek prisutnoj drugarici Milici Hadnađev-Kostić na korisnim sugestijama i inženjerski preciznom usmeravanju.

Hvala beskrajno elokventnoj Milici Milovanović na detaljnoj i preciznoj lekturi i korekturi, uvek oplemenjenim izvrsnim humorom.

Hvala brilijantnoj Nadi Rakić koja je uspela da mi prikaže lepotu i snagu statistike i da me razume čak i kad sam to nisam mogao.

Hvala genijalnoj Kseniji Popadić bez čije pomoći bi izrada ove teze trajala nepredvidivo duže i donela bi mnogo više stresa.

Hvala mojim roditeljima i mojoj sestri na bezrezervnoj ljubavi i neograničenoj podršci.

Hvala mojoj deci na tome što svemu daju smisao.

Sadržaj

1.	Uvod.....	1
1.1.	Istorijat	1
1.2.	Definicije.....	4
1.3.	Epidemiologija.....	7
1.3.1.	Faktori rizika.....	9
1.4.	Etiologija.....	9
1.5.	Patofiziologija.....	10
1.5.1.	Multiorganska disfunkcija	15
1.5.2.	Laktat u sepsi	19
1.6.	Dijagnoza	23
1.7.	Principi lečenja.....	24
1.8.	Predikcija ishoda.....	29
1.8.1.	Prediktivni modeli	30
1.8.2.	Bodovni sistemi u intenzivnoj medicini	31
1.8.3.	Upotreba mašinskog učenja u prediktivnoj medicini	34
1.8.4.	Predikcija ishoda u okviru poboljšanja kvaliteta.....	35
1.8.5.	Predikcija ishoda u okviru personalizovane medicine	36
2.	Ciljevi i hipoteze	39
2.1.	Ciljevi istraživanja	39
2.2.	Hipoteze istraživanja.....	39
3.	Materijal i metode	40
3.1.	Formiranje uzorka.....	40
3.2.	Uključujući i isključujući kriterijumi.....	40
3.3.	Protokol istraživanja	41
3.4.	Statistička analiza.....	45
4.	Rezultati	46

4.1.	Polna i starosna struktura	46
4.2.	Mortalitet.....	48
4.3.	Uzročnik ili poreklo sepse	50
4.4.	Dužina hospitalizacije.....	51
4.4.1.	Ukupna dužina hospitalizacije pre prijema u JIL	51
4.4.2.	Dužina hospitalizacije u JIL-u.....	53
4.4.3.	Ukupna dužina hospitalizacije.....	54
4.5.	Težina stanja na prijemu	55
4.6.	Koncentracija laktata	56
4.7.	Srčani i/ili respiratorni zastoj unutar 24 h pre prijema u JIL	62
4.8.	Vrsta prijema.....	62
4.8.1.	Podvrsta prijema iz druge ustanove.....	64
4.8.2.	Vrsta prijema u odnosu na tip odeljenja	66
4.9.	SOFA skor	67
4.10.	APACHE II skor	70
4.11.	Čarlsonov indeks komorbiditeta	74
4.12.	Model	78
5.	Diskusija.....	95
5.1.	Laktat	98
5.2.	Vrsta prijema.....	101
5.3.	Komorbiditeti.....	106
5.4.	Model predikcije	115
5.4.1.	Konstrukcija modela.....	119
5.4.2.	Evaluacija modela.....	122
5.5.	Limitacije istraživanja.....	123
6.	Zaključci.....	125
7.	Literatura	127

8. Prilozi	157
9. Skraćenice	162

Sadržaj slika:

Slika 1.1. Odgovor imunskog sistema u sepsi	11
Slika 1.2. Prokoagulantni mehanizmi u sepsi	14
Slika 1.3. Metabolizam glukoze	20
Slika 1.4. Algoritam upotrebe kliničkih kriterijuma za identifikaciju pacijenata sa sepsom i septičkim šokom prema Sepsa 3 definiciji	23
Slika 1.5. Terapija tečnošću - ROSE koncept	26
Slika 1.6. Upotreba prognostičke i prediktivne nadgradnje u sepsi	37

Sadržaj grafikona:

Grafikon 4.1. Polna struktura pacijenata sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3	46
Grafikon 4.2. Raspodela godina života prema polnoj strukturi kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3	47
Grafikon 4.3. Stopa smrtnosti pacijenata sa teškom sepsom (sepsa 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana od prijema u JIL i tokom hospitalizacije	49
Grafikon 4.4. Raspodela godina života pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, septičnim šokom i septičnim šokom 3 prema mortalitetu	50
Grafikon 4.5. Poreklo sepse u odnosu na smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL	51
Grafikon 4.6. Raspodela dana hospitalizacije pacijenata u drugoj ustanovi pre JIL-a u odnosu na mortalitet kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3) septičnim šokom i septičnim šokom 3	53
Grafikon 4.7. Raspodela broja dana lečenja u JIL-u u odnosu na vrstu sepse i smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL-u	53
Grafikon 4.8. Raspodela dužine hospitalizacije u odnosu na vrstu sepse i smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL	55
Grafikon 4.9. Multiorganska disfunkcija kod pacijenata sa teškom sepsom i septičnim šokom po staroj i novoj definiciji u odnosu na mortalitet	56
Grafikon 4.10. Raspodela vrednosti najgore koncentracije laktata u 24 h kod pacijenata sa različitim definicijama sepse u odnosu na mortalitet	58

Grafikon 4.11. Prosečne vrednosti najgore koncentracije laktata u 24 h u odnosu na vreme smrtnog ishoda pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije	59
Grafikon 4.12. Prosečne vrednosti najgore koncentracije laktata u 24 h u odnosu na mortalitet pacijenata sa septičnim šokom u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije.	59
Grafikon 4.13. Prosečne vrednosti najgore koncentracije laktata u 24 h u odnosu na mortalitet pacijenata sa septičnim šokom 3 u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije	60
Grafikon 4.14. Procenti pacijenata sa koncentracijama laktata u podeljenim podgrupama u odnosu na mortalitet kod teške sepse odnosno sepse 3, septičnog šoka i septičnog šoka 3 tokom 28 dana u JIL-u	61
Grafikon 4.15. Broj pacijenata sa srčanim i/ili respiratornim zastojem unutar 24 h pre prijema u kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3.....	62
Grafikon 4.16. Vrsta prijema pacijenata u ukupnom uzorku.....	63
Grafikon 4.17. Vrsta prijema u odnosu na mortalitet i vrstu sepse.....	63
Grafikon 4.18. Procenat pacijenata u odnosu na vrstu prijema i vrstu sepse prema mortalitetu unutar 28 dana	64
Grafikon 4.19. Podvrsta prijema iz druge ustanove u ukupnom uzorku	65
Grafikon 4.20. Raspodela vrednosti SOFA skora kod pacijenata sa teškom sepsom, sepsom 3, septičnim šokom i septičnim šokom 3 u odnosu na smrtni ishod u toku 28 dana od prijema u JIL.....	69
Grafikon 4.21. Komponente SOFA skora prema organskim funkcijama u odnosu na 28-dnevni mortaliteta kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3.....	69
Grafikon 4.22. Komponente SOFA skora prema organskim funkcijama u odnosu na 28-dnevni mortaliteta kod pacijenata sa septičnim šokom.....	70
Grafikon 4.23. Komponente SOFA skora prema organskim funkcijama u odnosu na 28-dnevni mortaliteta kod pacijenata sa septičnim šokom 3.....	70
Grafikon 4.24. APACHE II skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet	72
Grafikon 4.25. Raspodela vrednosti CCI kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet.	75

Grafikon 4.26. Površina ispod ROC krive za najgore vrednosti laktata u 24 h (mmol/l), SOFA skor, APACHE II skor i Čarlsonov indeks kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL	83
Grafikon 4.27. Površina ispod ROC krive za najgore vrednosti laktata u 24 h (mmol/l), SOFA skor, APACHE II skor i Čarlsonov indeks kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL	84
Grafikon 4.28. Procenat umrlih i preživelih pacijenata u vrstama sepsi na osnovu graničnih vrednosti najgore koncentracije laktata u prvih 24 h	86
Grafikon 4.29. Broj pacijenata koji su imali vrednosti laktata, CCI, SOFA i APACHE II skora ispod ili iznad graničnih vrednosti u isto vreme u odnosu na mortalitet kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3	91
Grafikon 4.30. Korelaciona analiza kombinovanih varijabli u modelu: A-korelacija između najgore koncentracije laktata u prva 24 h sa APACHE II skorom; B- korelacija između najgore koncentracije laktata u prva 24 h sa SOFA skorom; C- korelacija između najgore koncentracije laktata u prva 24 h sa CCI; D- korelacija između CCI sa APACHE II skorom; E- korelacija između CCI sa SOFA skorom; F- korelacija APACHE II skora sa SOFA skorom	92
Grafikon 4.31. Površina ispod ROC krive za vrednosti Modela smrtnosti u prvih 28 dana nakon prijema u JIL	93
Grafikon 4.32. Procenat preživelih i umrlih pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL u podgrupama dobijene granične vrednosti predloženog modela	94
Sadržaj tabela:	
Tabela 1.1. Proinflamatorni citokini i njihova uloga u infekciji i sepsi	13
Tabela 1.2. Antiinflamatorni citokini i njihova uloga u infekciji i sepsi	13
Tabela 1.3. Uzroci povišene koncentracije laktata u serumu	22
Tabela 4.1. Starost (godine) pacijenata sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3	47
Tabela 4.2. Broj i procenat preživelih i umrlih pacijenata unutar 28 dana od prijema u JIL sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3	48
Tabela 4.3. Dani hospitalizacije pacijenata pre prijema u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u ukupnom uzorku i prema smrtnom ishodu	52

Tabela 4.4. Najgore vrednosti koncentracija laktata (mmol/l) u prva 24 sata kod pacijenata sa različitim vrstama sepse u odnosu na mortalitet u prvih 28 dana u JIL	56
Tabela 4.5. Podvrsta prijema iz druge ustanove prema vrstama sepse i smrtnom ishodu	66
Tabela 4.6. Mortalitet pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u odnosu na vrstu prijema iz Prijemne ambulante odeljenja i JIL.....	67
Tabela 4.7. SOFA skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet	68
Tabela 4.8. APACHE II skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet	71
Tabela 4.9. APACHE II skor kod pacijenata koji su primljeni iz druge ustanove po smrtnom ishodu u okviru 28 dana.....	73
Tabela 4.10. CCI skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet	75
Tabela 4.11. Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3) u odnosu na smrtni ishod.....	76
Tabela 4.12. Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa septičnim šokom u odnosu na smrtni ishod	77
Tabela 4.13. Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa septičnim šokom 3 u odnosu na smrtni ishod	78
Tabela 4.14. Univarijantna binarna regresivna analiza uticaja demografskih i kliničkih faktora na smrtni ishod tokom 28 dana u JIL-u kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3	79
Tabela 4.15. Logistička regresivna analiza uticaja najgore koncentracije laktata u prvih 24 h po kategorijama na mortalitet unutar 28 dana od prijema u JIL	80
Tabela 4.16. Multivarijantna binarna regresivna analiza uticaja laktata, SOFA skora, APACHE skora, CCI skora na smrtni ishod tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3).....	81
Tabela 4.17. Prognoza mortaliteta tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3).....	82
Tabela 4.18. Prognostičke vrednosti mortaliteta tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3)	82
Tabela 4.19. Površina ispod krive za uticaj koncentracije laktata (mmol/l) na mortalitet u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije	85
Tabela 4.20. ROC analiza SOFA skora	87

Tabela 4.21. Broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti SOFA skora u grupama sepsi prema smrtnosti.....	88
Tabela 4.22. ROC analiza APACHE II skora.....	88
Tabela 4.23. Broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti APACHE skora u grupama sepsi prema smrtnosti.....	89
Tabela 4.24. ROC analiza CCI	89
Tabela 4.25. Broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti CCI u grupama sepsi prema smrtnosti.....	90
Tabela 4.26. Korelaciona analiza povezanosti kombinovanih varijabli u modelu u odnosu na mortalitet	93
Tabela 4.27. ROC analiza predloženog modela.....	94
Tabela 5.1. Najčešće korišćeni prediktivni modeli bolničkog mortaliteta u JIL	116

1. Uvod

Sepsa je klinički sindrom karakterisan prisustvom infekcije i neadekvatnog sistemskog inflamatornog odgovora organizma. Ovo stanje može dovesti do još težih stanja, septičnog šoka i multiorganske disfunkcije (1,2). Pacijenti u sepsi koji zahtevaju prijem u jedinicu intenzivne nege imaju veoma visok rizik od smrtnog ishoda (3–6). Poznavanjem i jasnim definisanjem prediktivnih faktora mortaliteta kod pacijenata u sepsi pruža se mogućnost bržeg i tačnijeg prepoznavanja pacijenata koji su u povećanom riziku od smrtnog ishoda. Takođe, otkrivanje karakteristika pacijenata u sepsi koje povećavaju rizik od lošeg ishoda lečenja doprinosi razvoju novih strategija primarne i sekundarne prevencije. Kreiranje modela za predikciju mortaliteta pruža mogućnost preciznije procene težine stanja pacijenata pri prijemu u jedinicu intenzivne nege i doprinosi razvoju modernih metodologija u istraživanju, usmerenih ka poboljšanju kvaliteta i personalizovanom pristupu lečenju ovog sindroma (7,8).

1.1. Istorijat

Sama reč sepsa potiče od grčke reči “σηψις” koja označava “raspadanje životinjskih ili biljnih organskih materija”. U medicinskom kontekstu reč se prvi put pojavljuje pre 2700 godina u Homerovim poemama gde je izvedena iz grčke reči *sepo* “σηπω” koja znači “trulim”. U medicinskoj literaturi, reč je prvi koristio Hipokrat (460-370 godine pre n. e.) u njegovom delu *Corpus Hippocraticum* (9). Za Hipokrata je sepsa predstavljala opasno, smrdljivo, biološko truljenje koje može da se pojavi u telu. Takođe, grčkim lekarima je bila poznata opasnost sistemske reakcije što se veoma jasno vidi iz ovog opisa: “*Lokalna lezija, zagrejana prilivom tečnosti, može da izazove groznicu celog tela. Zbog toga neko može umreti, pogotovo na neparne dane*” (10). Ovaj opis prikazuje identifikaciju kliničkog fenomena koji je danas poznat pod imenom sepsa. S obzirom da su biološki principi ovog procesa bili nepoznati, verovalo se da je poreklo truljenja u sepsi poticalo iz debelog creva gde su se oslobađale “opasne čestice” koje su prouzrokovale “autointoksikaciju”. Hipokrat je pokušavao da nađe lek za ovo oboljenje izučavajući antiseptična svojstva alkohola iz vina i sirćeta.

Sledeće značajnije pojavljivanje reči sepsa u medicinskom kontestu bilo je delo Galena (*Claudius Galenus, Κλαύδιος Γαληνός*) (129 - oko 216) rimskog filozofa i lekara, grčkog porekla. Galenova medicinska doktrina je dominirala zapadnim i arapskim svetom skoro

1500 godina. Iako su živeli vekovima razdvojeni, Galen je bio Hipokratov sledbenik i prihvatio je mnoge njegove medicinske postulate i praktično nastavio istraživanje sepse. Na principima Galenovih teorija, Rimljani su verovali da je taj sindrom posledica nevidljivih bića koja ispuštaju smrdljivi dim koji su zvali “miasma” ili “miasmata” (11). Zahvaljujući ovim “stvorenjima” zasnovan je čitav sistem javnog zdravlja tog vremena koji naglašava sprovođenje higijene. To je i bilo delimično tačno, sepsa se razvija kao posledica infekcije, koja može nastati kao rezultat loše higijene, ali nažalost Rimljani tad nisu shvatali put prenošenja kontaktom, te je nastanak teorije zaraznih bolesti ipak morao da sačeka, kao i mnoge preventivne mere.

Iako je Galen pretpostavio da postoji “nešto u vazduhu” što prenosi kugu, ipak je bilo potrebno nekoliko vekova da prođe do nastanka *Teorije klica* u XIX veku. Preteča ove teorije, jedne od najzačajnijih u čitavoj medicinskoj nauci, bila je ideja veničanskog lekara, pesnika, astronoma i geologa, Điolama Fracastora (*Girolamo Fracastoro*, 1478-1553). On je u svom delu “*De contagione et contagiosis morbis*” (1546. godine) pisao o “*contagium virum*” i opisao je i tri vrste prenosa zaraze: direktnim kontaktom, indirektno preko zaraženih predmeta ili iz daljine tj. vazduhom (12). Pretpostavio je čak i da se infekcija prenosi “malim telima” koja mogu sama da se umnožavaju. Antoni van Levenhuk (*Antonie van Leeuwenhoek*) (1632-1723) ih je prvi video svojim očima. Holandski trgovac bez ikakvog formalnog obrazovanja, koga mnogi smatraju ocem mikrobiologije, tokom svog života pravio je optičke aparate, te je napravio oko 400 mikroskopa. Upravo preko svojih mikroskopa, posmatrajući različite uzorke, od krvi do vode iz bunara, crtao je i opisivao *male organizme* koje je nazvao “*animacules*”. Crteži koje je tad napravio, prvi put 1674. godine, na kojima je nacrtao te *organizme* kao sfere, štapiće i spirale, predstavljaju prve slike koka, bacila i spiroheta (11,13).

Devetnaesti vek definitivno predstavlja prekretnicu o saznanjima o infekciji, o njenom poreklu i prenošenju. Eksplozivni porast znanja iz ove oblasti je doveo i do nastanka *Teorije klica* koja je preteča svih modernih definicija sepse. Životna priča Ignaza Semelvajza (*Ignaz Semmelweiss*, 1818-1865) je zasigurno jedna od najtragičnijih i najpoučnijih priča u istoriji medicine. Doktor Semelvajz, mađarski lekar, radio je 1841. godine u Bečkoj opštoj bolnici. Akušersko odeljenje je bilo podeljeno na Prvu i Drugu kliniku, na obe su se žene porađale, ali na Prvoj klinici su porodilje značajno češće umirale od puerperalne groznice nego na Drugoj. Doktora Semelvajza je činjenica da na klinici gde je on radio i učio mortalitet bio 16%, naspram 2% na Drugoj klinici, uznemiravala i navela na traganje za

uzrokom tako velike razlike (14). Ništa se praktično nije razlikovalo između ove dve klinike osim činjenice da su na porođajima na Prvoj asistirali studenti medicine, s obzirom da je to bila i nastavna baza, a na Drugoj medicinske sestre - babice. Nakon smrti jednog kolege i dobrog prijatelja, 1847. godine, dr Semelvajz je povezo te dve stvari videvši sličnosti obdukcionog nalaza kolege koji posekao na skalpel prilikom autopsije i porodilja koje su umrle od puerperalne groznice. Naime, studentska praksa je podrazumevala i obavljanje autopsija pokojnica koje su preminule prethodnog dana, a potom preglede zdravih trudnica i asistiranje na porođaju. Doktor Semelvajz je tada izjavio da doktori i studenti na svojim prstima prenose smrtonosne otrove sa leša na trudnice i na svojoj klinici uveo praksu pranja ruku kalcijum hloridom pre kontakta sa pacijentom. Ovim postupkom je smanjio stopu smrtnosti na ispod 3% (11). Nažalost, činjenica da su "prljave" ruke lekara uzrok smrti nije naišla na prihvatanje, Semelvajz je dobio otkaz, a na kraju je preminuo u psihijatrijskoj ustanovi. Srećom ideje koje je Ignaz Semelvajz imao nisu umrle sa njim. Veliki korak ka nastanku i razvoju mikrobiologije, asepsa i antisepsa napravio je Francuz Luj Paster (*Louis Paster* 1822-1895) koji je, 1865. godine objavio rezultate svojih istraživanja kojima je na nepobitan način dokazao nastajanje mikroorganizama i njihovu ulogu u fermentaciji. On je takođe dokazao da u vazduhu postoje mikroorganizmi i da se putridne tečnosti mogu sterilisati zagrevanjem. Konačno, Paster je 1878. godine prezentovao *Francuskoj medicinskoj akademiji* svoju *Teoriju klica* (11,15). Kasnije je utvrdio i objavio da su streptokoke izazivači puerperalne groznice. Pasterov savremenik, engleski hirurk Džozef Lister (*Joseph Lister*, 1827-1912) je primenio Pasterove zaključke u sopstevnim istraživanjima o infekciji rane. Naime, on je potvrdio svoju hipotezu da je fermentacija koju je Paster prikazao isti proces koji se odvija i kod njegovih pacijenata koji imaju infekciju rane. Ova istraživanja su dovela do nastanka teorije i principa antisepsa, a prvi rad na tu temu u kom je opisao antiseptično lečenje otvorenih preloma karbolnom kiselinom (fenol) je Lister objavio u *Lansetu* (*Lancet*) 1867. godine. Međutim, pravi odjek svojih otkrića doživeo je 1877. godine kad je uveo praksu antisepsa na svoje odeljenje hirurgije i time postigao, tada neverovatne, rezultate u smanjenu incidence infekcije rane. Da ovo bude *zlatno doba* mikrobiologije u neprocenjivoj meri je doprineo i Robert Koh (*Robert Koch*, 1843-1910) nemački lekar i mikrobiolog (15,16). Robert Koh se zajedno sa Pasterom i Listerom smatra *ocem mikrobiologije*, njegovo najpoznatije otkriće je bacil tuberkuloze, a polje njegovog istraživanja je toliko široko da je praktično uticao na skoro svaki korak u razvoju mikrobiologije od pravljenja veštačke kulture do dezinfekcije i sterilizacije.

Kako se *Teorija klica* potpuno prihvatila u medicinskoj zajednici, pažnja se zatim usmerila ka ciljanom iskorenjivanju bakterija. Razvoj antibiotika se najčešće pripisuje engleskom lekaru Aleksandru Flemingu (*Alexander Fleming*, 1881-1955) koji je 1929. godine svetu otkrio penicilin. Pre Fleminga, Pol Erlih (*Paul Erlich*, 1845-1915) je zvanično prvi došao na ideju da postoje materije koje mogu da ubiju te, tad novootkrivene, mikroorganizme koji prouzrokuju infekciju. Posle mnogobrojnih pokušaja da napravi supstancu koja bi ubijala bakterije, “*magični metak*” kako ju je zvao, uspeo je da napravi “*salvarsan*” koji je sadržao arsenik, a uskoro je postao standardna terapija sifilisa (15).

Dok je za Hipokrata sepsa predstavlja proces smrdljivog truljenja, za Galena veoma važan proces za zarastanje rana, potvrdom *Teorije klica* sepsa se smatra sistemskom infekcijom i od tog vremena sepsa je definisana kao trovanje krvi. Pojavom antibiotika *Teorija klica* nije, međutim, potpuno objasnila patogenezu sepse, s obzirom da su mnogi pacijenti sa sepsom umrli uprkos uspešnoj eliminaciji patogena. Pretpostavka da glavni faktor u patogenezi sepse nije klica, nego domaćin, inicira formiranje prve moderne definicije sepse 1991. godine, od kad se ovaj sindrom definiše kao odgovor organizma na infekciju. Napretkom nauke i boljim poznavanjem patogeneze, mikrobiologije, imunologije, promene u cirkulaciji i organskoj funkciji sama definicija je pretrpela još dve revizije, tako su danas te tri definicije poznate kao Sepsa 1, Sepsa 2 i Sepsa 3.

1.2. Definicije

Jedan od najvećih problema vezanih za sepsu je upravo njena definicija, s obzirom na to da sepsa nije jedna bolest, nego sindrom, zajednički izraz za skup simptoma koji prate infekciju. Njena heterogenost predstavlja ozbiljnu poteškoću u njenom prepoznavanju, lečenju i izučavanju. Stoga je precizna i objektivna definicija neophodna i za postavljanje dijagnoze i za sprovođenje adekvatne terapije, kao i za kvantifikovanje rezultata terapijskih intervencija, planiranje multicentričnih internacionalnih studija i olakšavanje komunikacije (17). Iako postoji preko 2000 biomarkera, ne postoji standardni dijagnostički test za sepsu, takođe, ne postoji ni *zlatni standard* ili patohistološki supstrat koji bi dao sigurnu dijagnozu. Stoga, definicija, kao i dijagnoza, postavlja se kad se ispune određeni kriterijumi karakteristični za ovaj sindrom.

Sve do pred kraj prošlog veka sepsa je uglavnom bila sinonim za bakterijemiju i šok, da bi prva moderna, objektivna definicija, poznata danas kao *Sepsa 1*, nastala u Čikagu 1991.

godine na sastanku Američkog koledža grudnih lekara (*American College of Chest Physicians - ACCP*) i američkog Udruženja intenzivne medicine (*Society of Critical Care Medicine - SCCM*), nazvanom *Konsenzus konferencija*. Zaključci konsenzusa su objavljeni 1992. godine i od tad su u opštoj upotrebi. Prema tom konsenzusu dijagnoza sepse se postavlja kad postoji sumnja na infekciju ili verifikovana infekcija i sistemski odgovor organizma na istu. Postojanje sistemskog inflamatornog odgovora organizma se utvrđuje ako su pozitivna dva ili više SIRS kriterijuma (SIRS - *systemic inflammatory response syndrome*), a to su: temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ ili $>38^{\circ}\text{C}$; srčana frekvenca $>90/\text{min}$; frekvenca disanja $>20/\text{min}$ ili $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ (4,2 kPa); broj leukocita $>12000/\mu\text{l}$ ili $<4000/\mu\text{l}$ ili $>10\%$ nesegmentiranih neutrofila (18). *Teška sepsa* se definiše prisustvom sepse i sepsom uzrokovanom organskom disfunkcijom ili tkivnom hipoperfuzijom. Kriterijumi za organsku disfunkciju, kao i tkivnu hipoperfuziju, prema konsenzusu su: sepsom uzrokovana hipotenzija (sistolni krvni pritisak manji od 90mmHg, pad sistolnog pritiska za 40 mmHg od početnog, srednji arterijski pritisak manji od 70mmHg ili sistolni pritisak koji je za manje od dve standardne devijacije niži od normalnog za datu starosnu dob, u odsustvu drugih uzroka hipotenzije), laktat iznad gornje referentne laboratorijske vrednosti, poremećaj mentalnog statusa koji se ne objašnjava drugim uzrokom, satna diureza ispod 0,5 ml/kg/h, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ kad pneumonija nije izvor infekcije ili $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$ kad jeste, kreatinin $>2,0 \text{ mg/dl}$ (176,8 $\mu\text{mol/l}$), bilirubin $>2 \text{ mg/dl}$ (34,2 $\mu\text{mol/l}$), broj trombocita $<100000/\mu\text{l}$ i na kraju koagulopatija, $\text{INR} >1,5$ (INR - international normalized ratio). Za kategorizaciju organske disfunkcije ili tkivne hipoperfuzije dovoljno je da bilo koji od navedenih kriterijuma bude ispunjen (2). *Septični šok* predstavlja podgrupu teške sepse i definiše se hipotenzijom uzrokovanom sepsom uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti (1,2). Ovako postavljena definicija je omogućila objedinjavanje kriterijuma i standardizaciju protokola epidemioloških i istraživačkih studija što je dovelo do procvata izučavanja ovog sindroma, poboljšanje dijagnostike i ranijeg započinjanja terapija.

Najveći problem sa Sepsa 1 definicijom predstavlja njena niska specifičnost uz visoku senzitivnost. Praktično svaki pacijent koji je akutno i kritično bolestan ima pozitivne SIRS kriterijume, međutim, neki pacijenti sa sepsom nemaju SIRS kriterijume. S obzirom da je bilo potrebno usaglašavanje, u Vašingtonu je 2001. godine, održan *Drugi Konsenzus sastanak*, od strane SCCM-a, Evropskog udruženje intenzivne medicine (*European Society of Intensive Care Medicine – ESICM*), ACCP-a, Američkog torakalnog udruženja (*American Thoracic Society - ATS*) i Udruženja za hirurške infekcije (*Surgical Infection Society – SIS*). Ažurirani

su kriterijumi za sepsu i napravljena nova definicija poznata i kao *Sepsa 2*, a zaključci objavljeni 2003. godine (2). Sepsa je definisana kao infekcija plus neki od sledećih kriterijuma sa liste znakova i simptoma sepse: hipertermija ili hipotermija, tahikardija ili tahipneja, izmenjen mentalni status, edem ili pozitivan bilans tečnosti, hiperglikemija (u odsustvu dijabetesa), leukocitoza ili leukopenija, povišen C-reaktivni protein (CRP) ili prokalcitonin, hipotenzija, niska saturacija kiseonikom mešane venske krvi (SvO₂) ili visokog srčanog indeksa, hipoksija, oligurija ili povišen kreatinin, poremećaj koagulacije, ileus, trombocitopenija, povišen bilirubin, povišenog laktata i sporo kapilarno punjenje (2). Koncept sepse, teške sepse i septičnog šoka je ostao nepromenjen, a predložen je i novi model za gradaciju težine infekcije, po uzoru na TNM (*Tumor, Node, Metastasis* – TNM) klasifikaciju kod tumora, nazvan PIRO sistem (*Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction* – PIRO). PIRO sistem je model dizajniran za određivanje stadijuma infekcije i praćenje reakcije domaćina na osnovu faktora za koje se pretpostavlja da utiču na ishod (19). Problemi sa novom definicijom su bili ti da su kliničari i dalje postavljali dijagnozu sepse koristeći se SIRS kriterijumima, nova definicija jeste imala veću senzitivnost, ali manju specifičnost, PIRO model nije zaživio, a još jasniji signal da je potrebna promena bila je činjenica da je mali procenat lekara, manji od 20%, precizno znao i koristio tačnu definiciju (20,21).

Godine 2014. ESICM i SCCM su sazvali *Radnu grupu* od 19 eksperata intenzivne medicine sa ciljem da se ažurira definicija i klinički kriterijumi za identifikaciju pacijenata u sepsi. Februara 2016. godine su u JAMA-i (*Journal of the American Medical Association* – JAMA) objavljeni njihovi zaključci i predlog nove definicije sepse, nazvanom *Sepsa 3* (22). Predloženo je da definicija sepse bude „organska disfunkcija opasna po život usled neadekvatnog odgovora domaćina na infekciju“, za kriterijem koristi SOFA skor (*Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA), umesto SIRS kriterijuma, a da se termin „teška sepsa“ više ne koristi, s obzirom da je organska disfunkcija neophodna za postavljanje dijagnoze (23). Objašnjenje za ove promene se nalazi u rezultatima istraživanja kojima je pokazano da 4 od 5 pacijenata u jedinicama intenzivne nege bez infekcije imaju pozitivne SIRS kriterijume, dok 1 od 8 pacijenata sa infekcijom i organskom disfunkcijom nema 2 ili više SIRS kriterijuma. Dodatno, prethodno korišćeni kriterijumi ne ukazuju na težinu bolesti niti na rizik od smrtnog ishoda (18). Za postavljanje dijagnoze sepse koriste se specifični klinički kriterijumi: promena vrednosti SOFA skora ≥ 2 iznad početnih vrednosti, a za postavljanje dijagnoze septičnog šoka: potreba za vazopresorima radi održavanja srednjeg arterijskog

pritisaka (*mean arterial pressure* – MAP) ≥ 65 mmHg i koncentracija laktata u serumu >2 mmol/l u odsustvu hipovolemije (16,22). Sa ciljem ranog prepoznavanja pacijenata sa sumnjom na infekciju, za koje je verovatno da će doći do lošeg ishoda u vidu produženog lečenja u jedinici intenzivne nege i smrti, razvijen je novi, pojednostavljen metod, nazvan *brza SOFA* tj. qSOFA (*quick SOFA*) koji se sastoji samo od tri parametra: tahipnea – brzina disanja ≥ 22 /min, hipotenzija – sistolni pritisak <100 mmHg i promena mentalnog stanja – Glazgov koma skala GCS <15 (*Glasgow Coma Scale* – GCS). Prisustvo dva ili više kriterijuma treba da podstakne kliničara da dodatno evaluira pacijentovo stanje u smislu prisustva infekcije i/ili disfunkcije organa, da započne ili promeni terapiju i razmotri eventualni premeštaj u jedinicu intenzivne nege. Navedeni predlozi su naišli na široku i veoma aktivnu diskusiju eminentnih stručnjaka iz oblasti intenzivne terapije i mnoga udruženja je nisu prihvatila, te je i dalje tema izrazito aktivne svetske debate. Najveći razlog za kritiku stoji u bojazni od povećanog rizika da se upotrebom novih kriterijuma ne propusti rano prepoznavanje pacijenata i time odloži adekvatno lečenje sve dok se ne razvije organska disfunkcija (24). Sam SOFA skor je razvijen kao procena akutne disfunkcije organa i ne uzima u obzir promene kod pacijenata sa hroničnom, od ranije prisutnom, disfunkcijom, a pri tome je i teško primenjiv u zemljama u razvoju (25,26). Moguće je da će upravo rezultati aktuelnih istraživanja doprineti donošenju nove definicije sepse, sa željom i nastojanjem da ona bude i konačna.

1.3. Epidemiologija

S obzirom na to da sepsu ne predstavlja jedno jedinstveno oboljenje nego sindrom koji je posledica postojeće infekcije, potom, sama definicija je doživela nekoliko promena u poslednjih 30 godina, koje pri tome nisu u celom svetu ni potpuno zaživele u praksi, i uz činjenicu da većina država u razvoju nema mogućnost adekvatne procene njene učestalosti, ne iznenađuje podatak da ne postoje potpuni i precizni podaci o globalnoj incidenci i smrtnosti od sepse. Takođe, sepsa može biti krajnji događaj u nekoj drugoj, terminalnoj bolesti, što takođe utiče na analizu njene učestalosti, mortaliteta kao i prevencije (27). Shodno tome, stopa smrtnosti, u dostupnim studijama, kreće se od 15 do 56% (28). Studija o globalnom opterećenju bolestima (*The Global Burden of Diseases Study* - GBD) opservaciona epidemiološka studija, sprovedena na svetskom nivou, u koju je bilo uključeno 195 država u periodu od 1990-2017. godine (29) je jedna od najobuhvatnijih epidemioloških studija do danas, ali, zbog navedenih poteškoća, bila je potrebna dodatna analiza podataka da

bi se sagledale razmere ovog problema. Analiza ove studije, objavljena u Lansetu 2020. godine, daje najpribližniji uvid u aktuelnu epidemiologiju sepse, u skladu sa Sepsa 3 definicijom (30). Procenjeno je da je u 2017. godini širom sveta bilo oko 48,9 miliona slučajeva sepse i oko 11 miliona smrtnih slučajeva povezanih sa sepsom, što predstavlja 19,7% umrlih te godine. Ovako veliki broj obolelih od sepse se razlikuje od prethodnih procena objavljenih 2016. godine (Flajšman (*Fleischmann*) i sar.) gde je ekstrapolacijom podataka skupljenih iz razvijenih država procenjeno da je učestalost sepse 19,4 miliona godišnje i 5,3 miliona smrtnih slučajeva povezanih sa sepsom, ali je prilikom ove analize pretpostavljeno da je učestalost ista u zemljama u razvoju kao i u razvijenim zemljama (31). Analizom opservacionih studija iz Evrope, Australije i Severne Amerike procenjeno je da je u navedenim delovima sveta mortalitet od septičnog šoka izuzetno visok, 34,7-37,3% (26,4-43,9%) sa velikim varijacijama među različitim studijama, koje se doduše značajno smanjuju kad se mortalitet koriguje prema težini bolesti (28,32,33).

Prema GBD, učestalost sepse standardizovane za dob (*age-standardized incidence rate – ASIR*) opala je za 37%, a smrtnost se smanjila za 52,8% (*age-standardized mortality rate – ASMR*) od 1990 do 2017. godine. Učestalost sepse i smrtnost varira u odnosu na region, a najveći problem ona predstavlja u subsaharskoj Africi, Okeaniji, južnoj Aziji, istočnoj Aziji i jugoistočnoj Aziji, gde smrtnost u određenim regijama iznosi i do 80% od svih obolelih, u odnosu na 20-40% u razvijenim državama (30,34). Ne samo da je učestalost sepse veća u siromašnijim državama, nego je učestalost veća i među ljudima sa niskim prihodima, sa niskim socioekonomskim statusom, uprkos činjenici da žive u veoma razvijenim državnim sistemima (35). U jedinicama za intenzivno lečenje oko 30 % pacijenta ima infekciju sa organskom disfunkcijom uz takođe velike varijacije u odnosu na region (13,6-39,3%) (36). Prosečna stopa hospitalizacije zbog sepse u razvijenim zemljama procenjena je na 270 na 100.000 ljudi-godina (uz važnu napomenu da se incidenca prilično razlikuje u studijama, od 90 do više od 1000 slučajeva na 100 000 ljudi-godina), što znači da je češća hospitalizacija zbog sepse nego ulsed infarkta miokarda i moždanog udara zajedno, a sa stopom bolničkog mortaliteta od 25-30% čini trećinu do polovinu smrtnih slučajeva u bolnici (30,37). Ovo predstavlja ne samo medicinski, nego i ozbiljan ekonomski problem. U američkim bolnicama cena lečenja pacijenta od sepse iznosi oko 25000 dolara u proseku, a oko 39000 dolara za lečenje septičnog šoka, što predstavlja oko 13% ukupnih bolničkih troškova za lečenje za samo 3,6% hospitalizovanih (30). Važno je istaći i da rano prepoznavanje sepse utiče na smanjenje troškova lečenja (38).

Što se tiče Srbije, prema podacima iz GBD godišnje od sepse oboli oko 24000 stanovnika, dok je oko 8000 smrtnih slučajeva godišnje povezano sa sepsom (30).

Iako je preciznu učestalost sepse teško kvantifikovati, nesumnjivo je da to vodeći uzrok smrti i onesposobljenosti u svetu. U maju 2017. godine Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je usvojila rezoluciju o poboljšanju prevencije, prepoznavanja i lečenja sepse. Rezolucija prepoznaje sepsu kao globalni zdravstveni prioritet i poziva države članice da razviju nacionalne protokole i postupke za suzbijanje sepse (39).

1.3.1. Faktori rizika

Rizik od nastanka sepse zavisi od više faktora, uključujući dob, zdravstveno stanje, genetsku predispoziciju i komorbiditete (40). Različita incidenca je primećena i usled rasnih razlika, međutim, ostaje pitanje da li razlika postoji zbog bioloških ili drugih razloga. Rizik od septikemije kod ne-belačke populacije je gotovo dvostruko veći od bele populacije, pri čemu se najveći rizik pojavljuje kod osoba crne rase (4,35). Postoje studije i sa različitim rezultatima i podležu dodatnim analizama (41). Takođe, od sepse češće obolevaju muškarci, a takođe se češće javlja i kod hroničnih potatora (42). Genetska predispozicija igra važnu ulogu u razvoju zaraznih bolesti (43). Sorensen (*Sørensen*) i saradnici su u radu objavljenom 1988. godine, analizirajući 960 familija, pokazali da je rizik od umiranja odraslog pojedinca od infekcije 5,81 puta veći ako je jedan od bioloških roditelja preminuo od infekcije pre navršenih 50 godina. Ovaj rizik je premašio relativni rizik od umiranja od karcinoma ili kardiovaskularnih bolesti (44). Kompromitovani imunitet važan je faktor rizika, bilo zbog imunosupresivnih lekova, maligne bolesti, nehranjenosti ili stresa kao što su operacija, trauma ili opekotine (40). Osetljiva grupa su mladi i stariji ljudi jer njihov imunološki sistem deluje slabije (45). Mnogi komorbiditeti povećavaju rizik za razvoj sepse, mada ne povećavaju svi i mogući rizik od smrtnog ishoda (38). Zanimljiva su otkrića određenih studija da umerena gojaznost može biti faktor protekcije od kritičnih bolesti usled povećane rezerve energije i/ili endokrinih i parakrinih svojstava masnog tkiva, ovo se naziva – “paradoks gojaznosti”, međutim to i dalje spada u oblast aktivnih istraživanja (46,47).

1.4. Etiologija

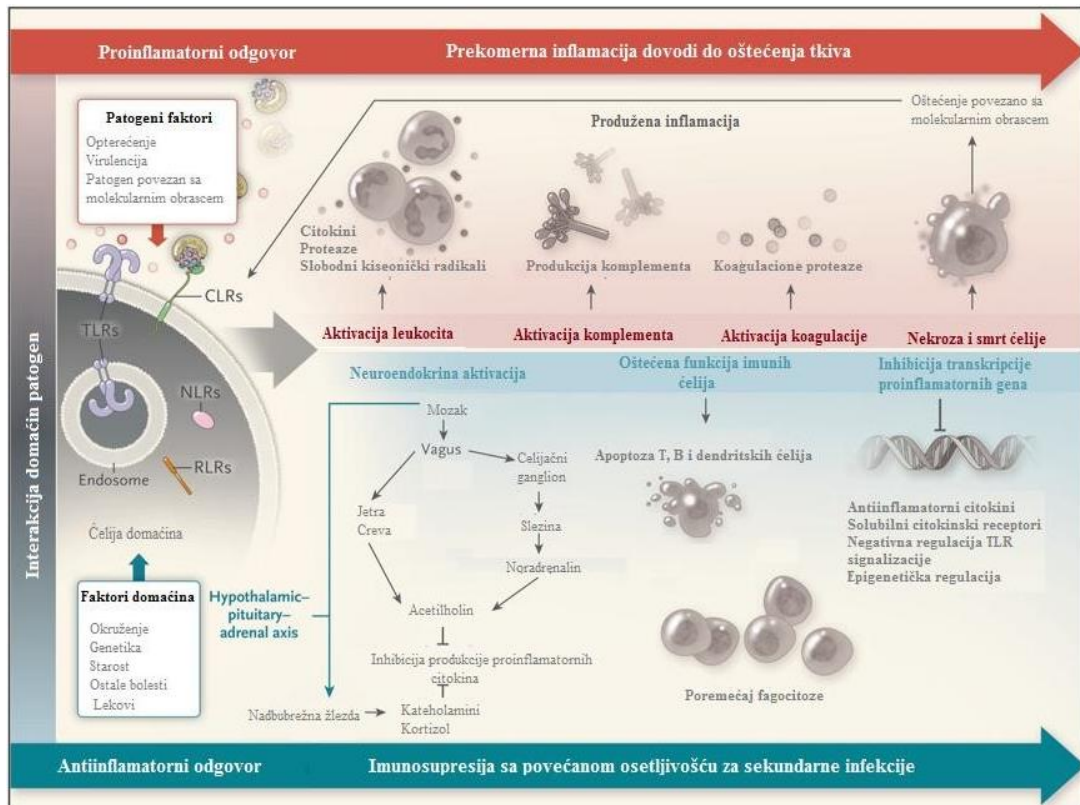
Sepsa može nastati u bolnici, centrima za negu obolelih ili starih i van bolnice, gde oko 70-80% slučajeva nastaje van bolnice (27). Najčešće mesto infekcije koja dovodi do sepse su pluća (60-67% slučajeva), zatim abdomen (18-22%), krvotok (15%), bubrežni i

genitourinarni trakt (14%) (48,49). Rezultati velikih epidemioloških studija ukazuju da se preovlađujući uzročni mikroorganizmi razlikuju i u odnosu na regiju kao i tokom godina. U izveštaju SOAP studije (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients - SOAP*), objavljenom 2006. godine, koja je sprovedena u jedinicama intenzivne nege u 24 evropske države, odnos Gram-pozitivnih i Gram-negativnih izolata kod pacijenata sa sepsom je bio praktično podjednak (48). Martin (*Martin*) i sar. su objavili analizu najčešćih izolata u bolnicama u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) od 1979-2000. godine gde su do 1987. godine preovladavale Gram-negativne bakterije, učestalost Gram-pozitivnih izolata se povećavao iz godine u godinu, da bi 2000. godine Gram-pozitivne bakterije dominirale izolatima (4). Kada se rezultati navedenih studija uporede sa rezultatima prikupljenim iz 84 države širom sveta 2012. godine, u okviru ICON studije (*Intensive Care Over Nations - ICON*), najbolje se vidi dinamika promena najčešćih uzročnika sepse (36). U ICON studiji kod pacijenata sa sepsom njih 70% je imalo pozitivne izolate, u dve trećine su izolovani Gram-negativni mikroorganizmi, a kod polovine pacijenata Gram-pozitivni, uz napomenu da Gram-negativni izolati preovlađuju i na svakom pojedinačnom kontinentu (50). Polovina pacijenata (51,6%) sa pozitivnim izolatima su imali više izolovanih mikroorganizama (50). Geografska razlika je primetna i kad su gljivice u pitanju koje su bile izolovane u oko 15% izolata u evropskim centrima, u poređenju sa samo 5% u severno-američkim (36).

Kao što se vidi najčešći uzročnici sepse se razlikuju među različitim lokalitetima i menjaju se tokom vremena, a poznavanje ovih karakteristika je od izuzetnog značaja s obzirom da utiče na izbor inicijalne empirijske antimikrobne terapije.

1.5. Patofiziologija

Sepsa je složeni klinički sindrom u kom dolazi do poremećenog odgovora domaćina na infekciju, sa pojavom dve suprotne reakcije - proinflamatorne i antiinflamatorne. Ovaj disregulisani imunski odgovor na infekciju povezan je sa neuspehom da se povrati homeostaza, postaje štetan po domaćina, oštećuju se ćelije i tkivo i rezultuje životno ugrožavajućim stanjem (Slika 1.1). Iako saznanja o patogenezi sepse ubrzano rastu, ovaj složeni sindrom još uvek nije potpuno razjašnjen i shvaćen (51,52).



Slika 1.1. Odgovor imunskog sistema u sepsi (52)

Urođeni imunski sistem je prva linija odbrane od mikroorganizama. Urođeni imunski odgovor započinje aktivacijom ćelija urođene imunosti (monociti/makrofagi, dendritične ćelije, neutrofil, urođenoubilačke (*natural killer* – *NK*) ćelije i ćelije endotela). Na površini ovih ćelija, ali i na ćelijama stečene imunosti, se nalaze receptori za prepoznavanje obrazaca (*pattern-recognition receptors* - *PRR*) (53). Receptori za prepoznavanje obrazaca prepoznaju komponente mikroorganizama (bakterijski endotoksin, lipopolisaharid koji je deo zida gram-negativnih bakterija, peptidoglikane, ribonukleinsku kiselinu (RNK) virusa, flagelin i druge) koje se nazivaju molekulskim obrascima patogena (*pathogen-associated molecular patterns* - *PAMPs*) (53). Međutim, urođeni imunski sistem prepoznaje i unutrašnje signale opasnosti, molekule koje se oslobađaju iz oštećenog ili nekrotičnog tkiva, takozvane *alarmine* (*danger-associated molecular patterns* - *DAMPs*). Alarmini mogu izazvati lokalnu proinflammatory reakciju privlačenjem efektorskih ćelija, ali i amplifikaciju proinflammatory odgovora. Primeri alarmina su: protein toplotnog šoka (*heat shock protein* - *HSP*), fibrinogen, S100 protein, hijaluronska kiselina i protein visoke pokretljivosti iz grupe 1 (*high mobility group box 1 protein* - *HMGB1*). U kliničkim istraživanjima pokazano je da težina sepse korelira sa povišenim vrednostima DAMPs-a u serumu (54,55).

Do sada su opisana 4 tipa PRR-a. Oni se mogu klasifikovati prema lokalizaciji na *membranske* i *citoplazmatske*. Membranski receptori su receptori slični Tollu (*Toll like receptors* - TLR) i lektinski receptori (*C-type lectin*), a citoplazmatski receptori su receptori slični NOD-u (*NOD like receptors* - NLR) i receptori slični RIG-u (*RIG-like receptors* - RLR) (53,56). TLR su najvažnija grupa PRR receptora, a u patofiziologiji sepse najznačajniju ulogu ima TLR4. Vezivanje PAMPs i DAMPs za TLR4 dovodi do aktivacije ćelija urođene imunosti (monocita/makrofaga, dendritičnih ćelija), pokreće se signalna kaskada koja aktivira transkripcione faktore, pre svega nuklearni faktor kappa-B (NF-κB) i interferon regulatorni faktor (IRF) što dovodi do oslobađanja proinflamatornih citokina. Aktivacija NOD receptora na primer može dovesti do formiranja velikih proteinskih kompleksa koji se nazivaju *inflamazomi* i koji učestvuju u produkciji ključnih citokina kao što su interleukini (IL) IL-1β i IL-18 kao i *kaspaza* koje imaju veliku ulogu u programiranoj ćelijskoj smrti.

Aktivirane ćelije urođene imunosti luče proinflamatorne medijatore, faktor nekroze tumora (*tumor necrosis factor* - TNF), interleukine, pre svega IL-1 i IL-6, interferon tip 1 (IFN 1), hemokine i prostaglandine. Ostali citokini koji su značajni za razvoj sepse su IL-8, IL-12, interferon γ (IFN-γ), faktor stimulacije granulocitnih kolonija (*granulocyte colony stimulating factor* - G-CSF) i antiinflamatorni IL-10. Interleukin 17 i interleukin 22 (IL-17, IL-22) oslobađaju Th 17 limfociti (pomoćničke T-ćelije, *T helper cells – Th*) kao odgovor na ekstracelularne bakterije i gljivice (57).

Kao što se vidi, značajnu ulogu u patofiziologiji sepse imaju citokini. To su proteini koje sekretuju ćelije urođenog i stečenog imunskog odgovora, koji funkcionišu kao glasnici između ćelija, oni stimulišu ćelijski rast, diferencijaciju ćelija, reparaciju i remodelovanje tkiva kao i regulaciju imunskog odgovora. Ćelije urođenog imunskog odgovora koje proizvode efektorne citokine su monociti, dendritske ćelije i NK ćelije, dok citokine u stečenom imunskom odgovoru proizvode aktivirani T limfociti (58).

Ranije se smatralo da pojedini proinflamatorni citokini i njihovi receptori (IL-1, TNF, IL-6 i drugi), izazivaju rani, nekontrolisani hiperinflamatorni odgovor u sepsi. Ovo neregulisano oslobađanje proinflamatornih citokina Aikava (*Aikawa*) je nazvao „*citokinskom olujom*“ (59). Istovremeno je otkriveno da se nakon kontakta sa mikroorganizmima osim proinflamatornih oslobađaju i antiinflamatorni citokini (60,61). Kod pacijenata sa sepsom utvrđeno je postojanje različitih citokinskih profila koji su imali različit uticaj na ishod sepse (62).

Proinflamatorni i antiinflamatorni citokini i njihova uloga u infekciji i sepsi su prikazani u Tabeli 1.1 i 1.2.

Tabela 1.1. Proinflamatorni citokini i njihova uloga u infekciji i sepsi

TNF α	Inicira inflamaciju, aktivira adhezivne molekule na endotelu, sinergistički deluje sa IL-1
IL-1 β	Aktivira adhezivne molekule na endotelu, privlači neutrofile, oslobađa azot oksid (NO) iz endotelnih ćelija i glatkih mišićnih ćelija
IL-6	Aktivira TH17 imunski odgovor, aktivira koagulaciju
IL-17/IL-17A	Privlači ćelije urođene imunosti na mestu inflamacije, aktivira ekspresiju na NK ćelijama

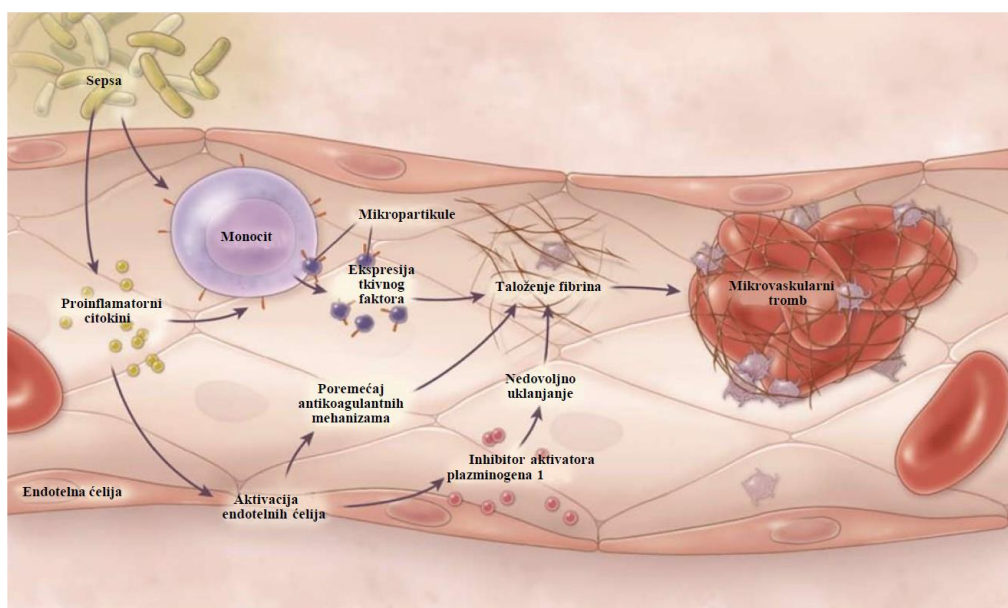
Tabela 1.2. Antiinflamatorni citokini i njihova uloga u infekciji i sepsi

TGF - β	Utiče na produkciju i aktivnost drugih proinflamatornih citokina, inhibira proliferaciju i diferencijaciju T i B limfocita. Utiče na oporavak tkiva
IL-4	Ne oslobađa se u sepsi, suprimira makrofage, ima opšti immunosupresivni efekat
IL-10	Utiče na produkciju i aktivnost proinflamatornih citokina, blokira urođeni imunski odgovor
IL-13	Inhibira ekspresiju receptora na monocitima i makrofagima, smanjuje produkciju proinflamatornih citokina.
IL-22	Član IL-10 familije, inhibiše diferencijaciju epiderma, menja ravnotežu Th1/Th2 imunskog odgovora

Proinflamatorni medijatori deluju na endotelne ćelije krvnih sudova dovodeći do vazodilatacije, povećane propustljivosti i nakupljanje neutrofila u tkivima.

Važan deo inflamatorne reakcije je i aktivacija komponenti komplementa, povećan je nivo komponenti komplementa C3a i C5a, C5a se vezuje na receptore koji se nalaze na površini neutrofila, endotelnih ćelija dovodeći do oslobađanja kiseoničnih radikala (*reactive oxygen species* - ROS) i hemotaksičnog odgovora sa privlačenjem neutrofila (63). U sepsi proinflamatorni citokini aktiviraju kaskadu koagulacije dovodeći do različitih manifestacija koje mogu varirati od blagog prokoagulantnog stanja do diseminovane intravaskularne

koagulacije (DIK) koja se karakteriše mikrotrombozama i krvarenjem. Takođe, dolazi do taloženja fibrina preko tri osnovna puta: konverzijom antitrombina u trombin aktivacijom tkivnog faktora (TF), disfunkcijom antikoagulantnih mehanizama i smanjenjem razgradnje fibrina zbog inhibicije fibrinolitičkog sistema (64). Smatra se da je hiperkoaguabilno stanje u sepsi izazvano oslobađanjem tkivnog faktora na površini monocita, polimorfonuklearnih i endotelnih ćelija. Tkivni faktor dovodi do sistemske aktivacije koagulacione kaskade, on je ključni faktor u konverziji protrombina u trombin, dovodi do aktivacije trombocita i formiranja trombocitnih trombova. Protein C i antitrombin kao glavni antikoagulantni mehanizam ne mogu da regulišu ovaj poremećaj koagulacije u sepsi što je inače moguće u normalnim uslovima. Aktivirani protein C u kombinaciji sa aktiviranim proteinom S ima antikoagulantne efekte time što dovodi do degradacije faktora Va i VIII a. Takođe ima i jak antiinflamatorni efekat jer inhibiše $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ i IL-6 (65). On suprimira i vezivanje limfocita i neutrofila za endotel. Kod pacijenata sa sepsom smanjena je koncentracija proteina C, proteina S i trombomodulina što omogućava da kaskada koagulacije bude neregulisana. Osim prokoagulantnog stanja u sepsi vidimo i inhibiciju fibrinolize što nas sve dovodi do začaranog kruga mikrovaskularnih tromboza (Slika 1.1) (66).



Slika 1.2. Prokoagulantni mehanizmi u sepsi (67)

Kao što je rečeno, tradicionalno se smatralo da je sepsa preterani, sistemski, proinflamatorni odgovor na infekciju, koju prati faza imunosupresije koju karakterišu anergija, limfopenija i sekundarne infekcije. Pacijenti koji prežive ranu sepsu često razvijaju nozokomijalne infekcije mikroorganizmima koji nisu tipično patogeni kod

imunokompetentnih domaćina, a osim toga često se vidi i reaktivacija latentnih virusa. Programirani ćelijski protein smrti 1 (*programmed cell death protein 1* - PD-1) i IL-7 se smatraju važnim u osnovi inhibicije funkcije T-limfocita, stoga su povezani sa kasnom sepsom i imunosupresijom kod pacijenata koji prežive ranu sepsu (68). Ova zapažanja dovela su do hipoteze da rano hiperinflamatorno stanje evoluira do hipoinflamatornog stanja sa značajnom imunosupresijom. Novija saznanja sugerišu da se proinflamatorna i faza imunosupresije mogu desiti istovremeno, pri čemu intenzitet oba odgovora zavisi od više faktora i od domaćina (poput genetike i komorbiditeta) i od patogena (kao što su vrsta, virulencija i koncentracija) (69).

Precizni mehanizmi oštećenja ćelija i sepsom indukovane disfunkcije organa nisu u potpunosti razjašnjeni te su i dalje aktivno područje naučnog istraživanja. Sepsa obično ometa distribuciju protoka krvi u organskim sistemima putem vazodilatacije i poremećaja mikrocirkulacije. Dolazi do redukcije gustine kapilara i povećanja perfuzije što rezultuje prisutvom kapilara bez protoka ili sa povremenim protokom. Sve ovo dovodi do povećanja difuzione distance za kiseonik i smanjene oksigenacije ćelija. Disfunkcija mikrocirkulacije povezana je sa lošijim ishodima (70). Do ishemije tkiva može doći usled neusklađenosti između isporuke kiseonika i potrebe tkiva na sistemskom i lokalnom nivou. Dodatno, disfunkcija mitohondrija može biti uzrok neadekvatne ekstrakcije kiseonika od strane tkiva, uprkos adekvatnoj isporuci, to se naziva *citopatska hipoksija* (71). Smatra se da su tkivna hipoksija, disfunkcija mitohondrija i apoptoza važni faktori za organsku disfunkciju izazvanu sepsom.

1.5.1. Multiorganska disfunkcija

Kao što je opisano proces infekcije i inflamacije može da dovede do disfunkcije organa ili organskih sistema (72). Sa novom definicijom upravo je disfunkcija organa neophodna za postavljanje dijagnoze sepse i predstavlja se kao prioritet u pristupu i lečenju, a jedna od ključnih stvari je njeno rano prepoznavanje. Stepen i vrsta organske disfunkcije razlikuju se od pacijenta do pacijenta, a izraženija disfunkcija i disfunkcija više organa tj. organskih sistema je povezana sa lošijim ishodom, što je i jedna od hipoteza ove disertacije. Mesto infekcije, kao i osobine samog uzročnika, a i domaćina (genetske predispozicije, prateće bolesti, redovna terapija i sl.) mogu uticati na stepen disfunkcije (16,73). Sindrom multiorganske disfunkcije (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* – MODS) je hipometabolično stanje sa depresijom imuniteta i sa kliničkim i biohemijskim znacima

poremećene funkcije organskih sistema koji se razvija usled akutne povrede ili oboljenja. Za postavljanje dijagnoze MODS-a, prema definiciji, dovoljno je da dva organska sistema pokažu poremećaj funkcije u akutnoj bolesti (74). Do MODS-a može dovesti praktično svako stanje koja rezultuje oštećenjem tkiva, poput: hipoksije, šoka, intoksikacije, traume i infekcije.

Kombinacija jake upale i sekundarnih promena endokrinih funkcija smanjuje produkciju energije, usporava metabolizam i normalne ćelijske procese, što dovodi do disfunkcije više organa (75). Septičnim procesom mogu biti pogođeni svi organski sistemi. Još uvek nisu razjašnjeni u potpunosti patofiziološki procesi koji dovode do MODS-a. Trenutno postoje dva osnovna koncepta koja objašnjavaju genezu ovog sindroma. Prema jednom, endotelna disfunkcija, smanjena deformabilnost eritrocita i mikrovaskularna tromboza dovode do oštećenja mikrocirkulacije sa posledicom nehomogenog kapilarnog protoka, tkivne hipoksije i organske disfunkcije (76). Prema drugom, oksidativni stres i drugi mehanizmi dovode do mitohondrijalne disfunkcije i smanjene sinteze adenozin trifosfata (ATP), sa posledičnom redukcijom potrošnje kiseonika (75). Iako MODS doprinosi mortalitetu u jedinicama intenzivnog lečenja sa čak oko 50%, preživeli obično ne zahtevaju dugotrajnu, a kamoli doživotnu, potporu oštećenog organa (hronična dijaliza na primer). Oporavak organa nakon nekoliko dana ili nedelja uglavnom predstavlja pravilo kod preživelih pacijenata bez ranije postojeće disfunkcije napadnutog organa (77). Uprkos teškoj organskoj disfunkciji, nekroza ćelija je neuobičajen nalaz u MODS-u što dovodi do zaključka da je MODS pre funkcionalni fenomen, nego posledica strukturnog poremećaja (71). To potkrepljuje hipotezu, predloženu od strane Singera (*Singer*) i saradnika, da disfunkcija organa predstavlja zaštitni mehanizam, prolazno stanje usporavanja ili zaustavljanja ćelijskog metabolizma, slično hibernaciji, koji je koncipiran da bi spasio telo od daljih oštećenja, pogođeni organi se praktično “isključe” tokom akutne faze bolesti, ali povrate funkcionalnost kada bolest prestane (75). Ova hipoteza predstavlja biološku potporu modernom pristupu lečenja kritično obolelih u vidu izbegavanja suvišnih i potencijalno štetnih intervencija, dajući teoretski smisao “manje je više” koncepta u intenzivnoj medicini (78–80).

Respiratorna disfunkcija

Poremećaj funkcije respiratornog sistema može biti direktna posledica zahvatanja pluća i/ili progresivne metaboličke acidoze ili zamora respiratorne muskulature. Može ispunjavati kriterijume za akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) sa incidencom 18-38% (81,82).

Iako se mortalitet u ARDS-u značajno smanjio poslednjih godina i dalje iznosi i do 50% kod pacijenata u septičnom šoku, dominantni uzrok smrtnog ishoda je multiorganska disfunkcija, a ne hipoksija (81). Često ARDS predstavlja najraniju manifestaciju multiorganske disfunkcije u sepsi, sa kliničkim znacima u vidu tahipnee, otežanog disanja sa upotrebom pomoćne respiratorne muskulature i ostalim karakteristikama koje prate akutnu respiratornu insuficijenciju sa hipoksijom i/ili hiperkapnijom i potrebom za mehaničkom ventilacijom (83,84). Sama mehanička ventilacija može da dovede do povećanja inflamatornih medijatora usled biotraume, i na taj način dodatno doprinese razvoju MODS-a (85).

Kardiovaskularna disfunkcija

Pacijenti često (10-70% pacijenata sa sepsom) imaju oslabljenu funkciju miokarda u vidu nečeg, ili svega, navedenog: sniženog srčanog indeksa (*cardiac index* - CI), snižene sistolne funkcije levostrane i/ili desnostrane, sa padom istisne frakcije, poremećaja dijastolne funkcije, dilatacije leve komore sa normalnim ili sniženim pritiscima punjenja i/ili hipotenzije koja ne reaguje na nadoknadu volumena, koja može čak i značajno da pogorša prognozu kod ovih pacijenata (86,87). Ovo stanje se naziva septičnom, ili sepsom indukovanom, kardiomiopatijom i predstavlja prolaznu disfunkciju srčane funkcije kod pacijenata sa sepsom, bez ishemije miokarda kao uzorčnog faktora (88). Obično se koriguje malim dozama inotropa i na taj način dolazi do poboljšanja isporuke kiseonika tkivima. Insuficijencija desne komore se verifikuje kod čak i do 50% pacijenata sa sepsom, pogotovo kad je udružena sa ARDS-om, a na hemodinamski status, ehokardiografski nalaz i kliničke manifestacije utiču i pritisci mehaničke ventilacije (89). Inflamatorni odgovor u sepsi utiče i na tonus krvnih sudova uzrokujući vazoplegiju, kao i gubitak integriteta endotelno-kapilarne barijere. Ovo ima za posledicu gubitak intravaskularnog volumena i smanjenja pritisaka punjenja srca, tj. smanjenja „*preload-a*“, što posledično, takođe utiče na dopremanje kiseonika perifernim tkivima i usmerava lečenje kritično obolelog pacijenta (79,90).

Renalna disfunkcija

Infekcija sa MODS-om često uključuje i akutnu bubrežnu isuficijenciju (ABI) i to kod skoro polovine pacijenata (22-53%) i sa značajnim mortalitetom (38,2-41%) (48,91,92). Sama sepsa je, uostalom, najčešći uzrok akutnog zatajenja bubrežne funkcije (93-95). ABI dovodi do smanjenog izlučivanja urina, i povišenog nivoa kreatinina u krvi, koji su i dalje glavni dijagnostički kriterijumi (95). Pacijenti koji razviju ABI kao posledicu sepse imaju 50% veće šanse za smrtnim ishodom bolničkog lečenja od pacijenata koji imaju ABI bez

sepsa, dok, sa druge strane, pacijenti koji prežive ABI bolje oporave bubrežnu funkciju ako je ABI bila uzrokovana sepsom, a ne nekim drugim uzrokom (96). Iako deluje kontradiktorno, ovo je u skladu sa mehanizmima koji dovode do ABI u sepsi, a to su: inflamacija, oksidativni stres, mitohondrijalna disfunkcija i hipoperfuzija (97).

Neurološka disfunkcija

S obzirom na osetljivost nervnog sistema na mnogobrojne faktore, ne iznenađuje da intenzivan inflamatorni odgovor utiče i na funkciju mozga i to se stanje naziva septična encefalopatija, ponekad i sepsom indukovana ili sa sepsom udružen delirijum. Dodatno, poremećaji bubrežne i jetrene funkcije u okviru MODS-a takođe mogu da doprinesu razvoju encefalopatije ili da je pogoršaju. Poremećaj funkcije centralnog nervnog sistema dovodi do izmenjenog mentalnog statusa, a mogu se pojaviti i promene na nivou perifernog nervnog sistema poput neuropatije i poremećene autonomne funkcije. Čak i do 70-76% pacijenata sa sepsom ima neki nivo poremećaja neuroloških funkcija (98).

Jetrena disfunkcija

Disfunkcija jetre se uglavnom karakteriše kasnom manifestacijom u okviru MODS-a u sepsi, a procene o incidenci su veoma neprecizne. Ogleda se u porastu jetrenih markera kao što je bilirubin i koagulopatijom koja se prepoznaje potrošnom trombocitopenijom, hiperkoagulabilnošću i, doduše retko, jasno izraženim DIK-om (99,100). Klinički se manifestuje kao hipoksični hepatitis ili žutica, tj. sepsom indukovana holestaza (101).

Gastrointestinalna disfunkcija

Kad je u pitanju gastrointestinalni sistem, njegova disfunkcija u sastavu sepsa često može da se previdi, s obzirom da simptomi nisu specifični, a može da se manifestuje povećanom permeabilnošću creva sa translokacijom bakterija i endotoksina, oslabljenom peristaltikom i ileusom, ishemijom creva, pankreatitisom, akalkuloznim holecistitisom, stres ulkusima i sl. (102). Promena crevnog mikrobioma takođe može da dovede do pogoršanja multiorganske disfunkcije, s obzirom na ulogu u patogenezi sepsa koja se danas aktivno izučava i otkriva nove potencijalne terapijske metode (103,104).

Takođe, i ostali organski sistemi mogu biti pogođeni, uključujući skeletne mišiće, što dovodi do generalizovane miopatije, kao i endokrini sistem, uključujući relativnu adrenalnu

insuficijenciju, značajno smanjenu koncentraciju vazopresina u cirkulaciji, kao i nivoa polnih hormona (105).

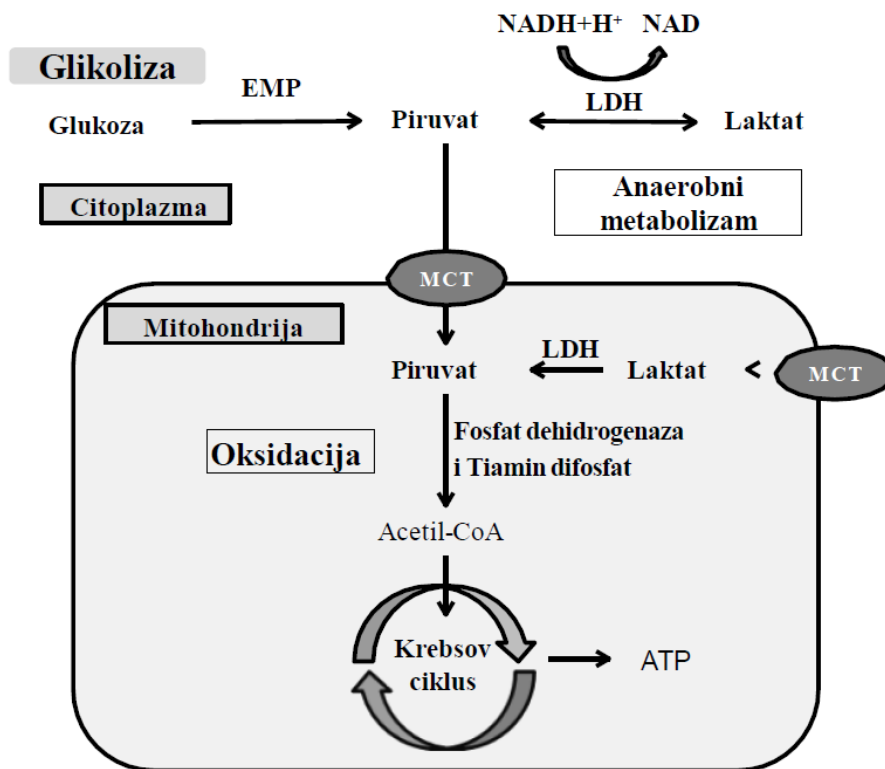
1.5.2. Laktat u sepsi

Dugo se smatralo da je povećan nivo laktata u krvi kod pacijenata u sepsi, a pogotovo u septičnom šoku, marker anaerobnog metabolizma i posledica suboptimalnog snabdevanja tkiva kiseonikom (106,107). Međutim, povećane vrednosti laktata se javljaju i u uslovima adekvatne tkivne perfuzije, aerobna glikoliza može biti ubrzana usled stimulacije β 2-adrenergičkih receptora, što je pre više od 20 godina pokazao Džejms (*James*) sa saradnicima (108). Objašnjenje za oba stava stoji u fiziologiji, tj. patofiziologiji laktata i njegovog metabolizma.

Koncentracija laktata u krvi zavisi od ravnoteže između njegove proizvodnje i potrošnje (109). Dnevna proizvodnja iznosi oko 1500 mmol/l (oko 20 mmol/kg dnevno), a uglavnom je koncentracija u krvi manja od 2 mmol/l (110). Može biti proizveden u svim tkivima u anaerobnim uslovima, a u fiziološkim uslovima produkuje se u mišićima (25%), koži (25%), mozgu (20%), eritrocitima (20%) i crevima (10%). Metaboliše se jetrom i u manjoj meri bubrezima. Glukoza-6-fosfat se anaerobno pretvara u piruvat preko Embden-Majerhofovog (*Embden-Meyerhof*) puta. Piruvat se, u aerobnim uslovima, u mitohondrijama, oksidativnom dekarboksilacijom prevodi u acetil koenzim A (acetyl-CoA), koji ulazi u ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus). Ove reakcije dovode do proizvodnje velike količine energije, 36 molekula ATP-a za jedan molekul piruvata. U anaerobnom uslovima, piruvat se redukuje u laktat, dajući samo 2 molekula ATP-a po molu. Piruvat je u ravnoteži sa laktatom, favorizujući produkciju laktata desetostruko u odnosu na piruvat (109), reakcija se odvija u citoplazmi, po sledećoj formuli:



Laktat je, dakle, normalan krajnji produkt anaerobne glikolize u tkivima. Izlazi iz ćelija i transportuje se u jetru, gde se oksiduje nazad u piruvat i na kraju se putem Korijevoog ciklusa pretvara u glukozu. Sva tkiva mogu koristiti laktat kao izvor energije, jer se on može brzo pretvoriti u piruvat i ući u Krebsov ciklus (Slika 1.3).



Slika 1.3. Metabolizam glukoze (111)

EMP - Embden-Majerhofov put; MCT – monokarboksilatni transporter; LDH – laktat dehidrogenaza; ATP – adenzin tri fosfat; Acetil-CoA – acetil koenzim A

Koji su uzorci povišene koncentracije laktata kod kritično obolelih je jedno od važijih pitanja u intenzivnoj medicini. Jedan od uzroka je povećan anaerobni metabolizam piruvata usled tkivne ili celularne hipoksije. Transport kiseonika u organizmu ima dve komponente: dopremanje kiseonika tkivima, tj. mikrocirkulaciji (DO_2) i potrošnju kiseonika u tkivima (VO_2) (112). Kada VO_2 odgovara stopi metabolizma, glukoza se potpuno oksidiše, a kada je VO_2 manji od stope metabolizma deo glukoze se preusmerava u formiranje laktata, s obzirom da je u mitohondrijama hipoksijom blokiran aerobni put piruvata. Iz formule za DO_2 se jasno vidi da pad DO_2 može biti posledica sniženog minutnog volumena (*cardiac output* - CO), anemije (koncentracija hemoglobina u krvi - Hgb) ili niske oksigenacije krvi (saturacija kiseonikom arterijske krvi - SaO_2)(113):

$$DO_2 = CO \times (1,34 \times Hgb \times SaO_2) \times 10$$

Dok je u stanjima poput kardiogenog šoka pad DO_2 i posledična tkivna hipoksija verovatno dominantan uzrok hiperlaktatemije, u sepsi i septičnom šoku celularna hipoksija

moгуće da ima važniju ulogu. Celularna hipoksija je posledica disfunkcije mitohondrija, koja je uostalom i jedan od mogućih mehanizama nastajanja multiorganske disfunkcije (71,114).

Osnova za drugi pristup hiperlaktatemiji, da je ona posledica povećane aerobne glikolize, stoji u činjenici da je piruvat u osnovi produkt razgradnje glukoze, tako da svako povećanje glikolize, bez obzira na njeno poreklo, može povećati laktatemiju (115). Stanje inflamacije povezano sa sepsom indukuje povećanje proizvodnje piruvata povećanim prilivom glukoze, ali i katabolizmom proteina u mišićima, oslobađajući aminokiseline koje se potom transformišu u piruvat (110). Ovo stanje, koje se naziva ubrzana aerobna glikoliza, nastaje kada brzina metabolizma ugljenih hidrata prevazilazi oksidativni kapacitet mitohondrija. Hormonska aktivacija je komponenta ranog inflamatornog odgovora u sepsi (116). Hormoni akutne faze pripremaju organizam za stres, tako da je kateholaminima povećano izlučivanje laktata iz skeletnih mišića da bi se obezbedila energija za ostale organe, najpre mozak, jetru i srce (117). Ubrzana aerobna glikoliza stimulirana je endogenim i/ili egzogenim kateholaminima preko β_2 -adrenergičkih receptora (118). Ovu hipotezu su potvrdili Gor (*Gore*) i saradnici, koji su pokazali da je kod septičkih bolesnika povećana proizvodnja i oksidacija piruvata (119). Kao dalja potvrda ove hipoteze je dokazano povećanje koncentracije laktata nakon ordiniranja adrenalina u okviru resuscitacije u šoku, a slični fenomeni su opisani i kod pacijenata kojima se u okviru terapije astme ordinira albuterol, agonista β_2 receptora, dok lečenje beta blokatorima može smanjiti serumski laktat kod pacijenata sa sepsom (120–122).

Povećana koncentracija laktata u krvi može biti i posledica smanjenog metabolizma u jetri, da li zbog primarne bolesti jetre kao što je ciroza ili usled jetrene insuficijencije u okviru multiorganske disfunkcije (123). Takođe, hiperlaktatemiju mogu izazvati i razni lekovi. Potencijalne uzroke povišene koncentracije laktata je u revijalnom članku sažeto prikazao Andersen (*Andersen*) sa sar. (Tabela 1.3) (124).

Da li je povećana koncentracija laktata dominantno posledica anaerobnog metabolizma, tj sniženog dopremanja kiseonika tkivima, ili beta adrenergične stimulacije kao rezultat stresa, je i dalje otvoreno pitanje za čijim odgovorom se traga, a takođe utiče i na razvoj diskusije o postavljanju klirensa laktata za terapijski cilj u inicijalnim fazama lečenja septičnog šoka (125). Svakako, povišena koncentracije laktata u krvi nesumnjivo korelira sa težinom kliničke slike septičnog pacijenta, te predstavlja izuzetno važan marker težine bolesti i

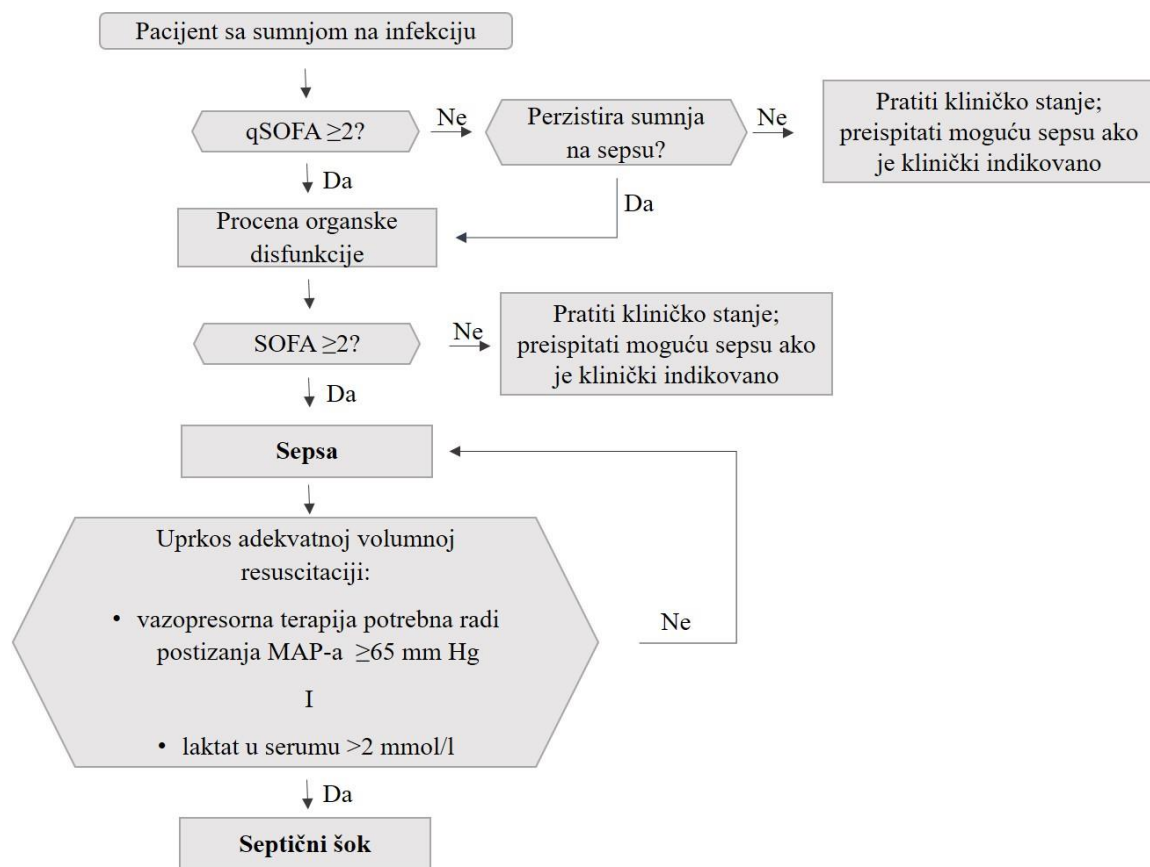
prediktor mortaliteta. Upravo zbog toga, prediktivna moć laktata je deo istraživanja u okviru ove doktorske teze.

Tabela 1.3. Uzroci povišene koncentracije laktata u serumu (124)

Šok
Distributivni Kardiogeni Hipovolemijski Opstruktivni
Stanje posle srčanog zastoja
Regionalna ishemija tkiva
Mezenterijalna ishemija Ishemija ekstremiteta Opekotine Trauma Kompartment sindrom Nekrotizirajuća infekcija mekog tkiva
Dijabetična ketoacidoza
Lekovi/toksini
Alkoholi Kokain Ugljen monoksid Cijanid
Farmakološka sredstva
Linezolid Inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze Metformin Adrenalin Propofol Acetaminofen β2-agonisti Teofilin
Anaerobna mišićna aktivnost
Grčevi Teška vežba Prekomerni disajni rad
Nedostatak tiamina
Malignitet
Insuficijencija jetre
Mitohondrijska bolest

1.6. Dijagnoza

Iako postoje razlike u tri opisane definicije sepse, nepromenljivo je da je za postavljanje dijagnoze sepse potrebno postojanje infekcije i neadekvatnog odgovora organizma na istu. Prema aktuelnoj definiciji za postavljanje dijagnoze sepse neophodno je da taj neadekvatan odgovor dovede do disfunkcije nekog organa, prema kriterijuma SOFA skora, a radi što ranijeg prepoznavanja pacijenta koji eventualno ima sepsu preporučena je upotreba qSOFA scoring sistema (Slika 1.4) (16,22).



Slika 1.4. Algoritam upotrebe kliničkih kriterijuma za identifikaciju pacijenata sa sepsom i septičkim šokom prema Sepsis 3 definiciji (22)

Sepsa može da progredira do stanja šoka kad pacijenti postaju perzistentno hipotenzivni uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti (126). To je bio dovoljan kriterijum za postavljanje dijagnoze septičnog šoka sve do pojave nove, Sepsis 3 definicije, koja septični šok definiše perzistentnom hipotenzijom koja zahteva upotrebu vazopresorne terapijom radi postizanja MAP-a ≥ 65 mm Hg i koncentracijom laktata u serumu > 2 mmol/l, takođe, uprkos adekvatnoj volumnoj resuscitaciji (22). Na ovaj način se identifikuje podgrupa pacijenata sa sepsom koji imaju najtežu kliničku sliku i najveći mortalitet (16).

1.7.Principi lečenja

Sepsa je hitno stanje i u skladu sa tim su i savremeni principi lečenja. Rano prepoznavanje pacijenata sa znacima i simptomima sepse ili septičnog šoka, kao i pravovremeno započinjanje adekvatne terapije je od ključnog značaja za pozitivan ishod (39). Principi lečenja su zasnovani na patofiziološkim mehanizmima i mogu se podeliti na 3 glavne komponente: kontrola infekcije, hemodinamska stabilizacija i modulacija imunološkog odgovora (105).

Kontrola infekcije

Jedan od prioriteta lečenja sepse je eradikacija izvora infekcije i antimikrobna terapija. Mnogobrojnim opservacionim studijama nedvosmisleno potvrđeno, da je neadekvatna kontrola izvora infekcije povezana sa značajno povećanim mortalitetom (33). Ovo se ne odnosi samo na otklanjanje inficiranog tkiva, drenažu neke gnojne kolekcije i sl., nego i na uklanjanje jatrogenih potencijalnih izvora kao što su razni kateteri i drenovi. Za odstranjenje inficiranog tkiva je ponekad neophodna hirurška intervencija, manja invazivnost procedure ima prednost ukoliko obezbeđuje zadovoljavajuću efikasnost (27).

Koji antimikrobni lek dati kom pacijentu, kada, u kojoj dozi i na koji način, od izuzetnog je značaja, pogotovo u intenzivnoj medicini, s obzirom da je dokazano da svaki od ovih momenata značajno utiče na ishod lečenja pacijenta (105).

Koji antimikrobni lek dati, jedno je od nesumnjivo najvažnijih pitanja u lečenju bilo koje infekcije. Na prijemu pacijenta sa infekcijom u jedinicu intenzivnog lečenja, uzročnik najčešće još uvek nije izolovan. Izbor inicijalnog antimikrobnog leka koji treba da pokrije sve verovatne uzročnike infekcije, odnosi se kako na bakterijske tako i na eventualne virusne ili gljivične uzročnike, određuje se na osnovu verovatnog izvora infekcije, nedavno ordinirane antimikrobne terapije i epidemioloških mapa koje su rezultat lokalnih mikrobioloških flora i obrazaca antimikrobne rezistencije (33,105). Takođe, na izbor antimikrobnog leka utiču i druge karakteristike pacijenta kao što su hronične udružene bolesti, imunosupresija, podaci o ranijim putovanjima u neke endemske krajeve, ali i način života samog pacijenta (127,128). Poseban oprez je potreban kod neutropeničnih pacijenata koji spadaju u grupu sa povećanim rizikom od infekcije atipičnim i multirezistentnim uzročnicima, kao i od gljivičnih infekcija, na prvom mestu uzrokovanih Kandidom (*Candida spec.*) (129,130). Prema preporukama za lečenje sepse (*Surviving Sepsis Campaign - SSC*) preporučeno je dati antimikrobni lek

širokog spektra, u septičnom šoku kombinovana terapija ima prednost u odnosu na davanje jednog agensa, a nakon izolacije patogena i određivanja njegove senzitivnosti, terapiju korigovati antimikrobnim lekom suženog spektra na koji je izolovani patogen osetljiv (33). Ovaj princip se naziva de-eskalaciona antimikrobna strategija. Otežavajuća okolnost je što se u nekim slučajevima izoluje više patogena, a kod oko 30% pacijenata kulture su negativne, tako da de-eskalacija nije uvek opravdana i moguća (36). Od velike koristi su savremene metode brze detekcije uzročnika, čiji broj i čija se preciznost konstantno povećava. Štetnost pogrešnog izbora antimikrobnog leka je velika, sa jedne strane po pacijenta, jer ne doprinosi njegovom izlečenju, naprotiv, neadekvatno izabran inicijalni antibiotik povećava mortalitet, a sa druge strane doprinosi razvoju rezistencije na antibiotike što predstavlja jedan od najvećih problema današnjice (131).

Antimikrobni lek je potrebno dati što ranije u toku lečenja, idealno nakon uzimanja uzoraka za mikrobiološku analizu, što svakako ne bi smelo da odloži započinjanje terapije. Prema preporukama (SSC) antibiotik treba da se ordinira u prvom satu nakon prepoznavanja sepse, tj. septičnog šoka i ovo se naziva "zlatni sat" (34,132). Kumar (*Kumar*) i sar. su pokazali da u inicijalnom tretmanu pacijenata u septičnom šoku svaki sat odlaganja započinjanja antibiotske terapije povećava rizik od smrtnog ishoda za 7,6% (133).

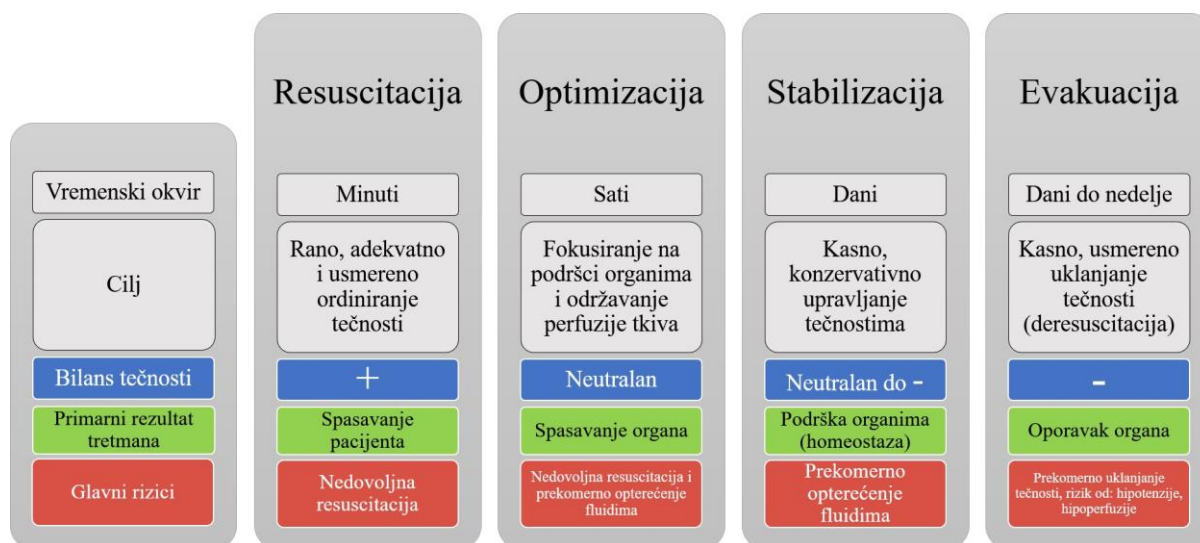
Doziranje lekova kod kritično obolelog pacijenta treba da bude prilagođeno svojstvima kritične bolesti, uz napomenu da su doze većine antibiotika preporučene od strane proizvođača rezultat ispitivanja na ne-kritično obolelim pacijentima (134). Farmakodinamika i farmakokinetika mnogih lekova može biti poremećena kod pacijenata sa sepsom, pogotovo ako je prisutna i bubrežna i/ili jetrena insuficijencija ili se sprovodi neka procedura poput kontinuirane zamene bubrežne funkcije ili ekstrakorporalne membranske oksigenacije (EKMO), što je sve neophodno uzeti u kalkulaciju prilikom određivanja doze leka (135). S obzirom na navedene specifičnosti, svakodnevno merenje koncentracije određenog leka u krvi pacijenta, kao i poznavanje minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za izolovani patogen je od izuzetne koristi (105).

Način ordiniranja antibiotika treba takođe da prati farmakokinetičke i farmakodinamske karakteristike samog leka. Na primer, kolistin i amikacin pokazuju značajnu efikasnost u lečenju pneumonije i kod ordiniranja inhalatornim putem (136), zatim, aminoglikozidi i fluorohinoloni pokazuju veću efikasnost kod davanja u većim koncentracijama, dok su beta laktamski antibiotici značajno efikasniji kad se ordiniraju u produženoj kontinuiranoj infuziji,

odnosno kad im je koncentracija u plazmi što duže iznad MIK-a za ciljani patogen, s obzirom da im je efekat vremenski zavistan (33,137).

Hemodinamska stabilizacija

Jedna od patogenetskih osobina sepse koja progredira ka septičnom šoku je povećana kapilarna propustljivost i vazoplegija, sa posledičnom relativnom hipovolemijom, hipotenzijom i pogoršanom tkivnom perfuzijom (107). Inicijalno je neophodno obezbediti hemodinamsku potporu kako bi se preveniralo oštećenje organa i nastanak ili pogoršanje šoka, što je od vitalnog značaja, a nakon stabilizacije je potrebno eliminisati datu terapiju zbog štetnosti prekomernog pozitivnog bilansa fluida (138). Nadoknada tečnosti se preciznije zove terapija tečnošću, s obzirom na svoju dinamiku, a Malbrejn (*Malbrain*) i sar. su je podelili na četiri faze: resuscitacija (spasavanje), optimizacija, stabilizacija i evakuacija (de-eskalacija) (139). U fazi resuscitacije količina ordinirane tečnosti je izdašna, u fazama optimizacije i stabilizacije individualizovana, a u fazi de-eskalacije se teži negativnom bilansu tečnosti (Slika 1.5).



Slika 1.5. Terapija tečnošću - ROSE koncept (139)

Prema aktuelnim SSC preporukama količina ordiniranih kristaloidnih rastvora kod hipotenzivnih pacijenata i kod pacijenata kojima je koncentracija laktata u krvi ≥ 4 mmol/l, treba da iznosi za odrasle pacijente 30 ml/kg unutar prva 3 sata, tj. čak unutar jednog sata, prema poslednjem izveštaju (33,125). Ovo je preporuka koja verovatno najviše podleže kritikama. Zbog povećane kapilarne propustljivosti u sepsi, ordinirana tečnost u velikoj meri izlazi iz vaskularnog korita u intersticijum što dovodi do edema organa i posledične organske

disfunkcije, sa dugačkim nizom potencijalnih komplikacija prekomernog unosa tečnosti (27,139). Studije kolega iz Afrike su pokazale povećani mortalitet kod grupe pacijenata koja je dobijala SSC preporukama propisanu količinu infuzionih rastvora u odnosu na pacijente koji su dobijali standardnu terapiju, kako na pedijatrijskoj tako i adultnoj populaciji (140,141). Poseban oprez je neophodan ukoliko ne postoji mogućnost brzo dostupne ventilatorne podrške, što je od izuzetnog značaja u sredinama sa ograničenim resursima (34). Uostalom, u SSC preporukama za lečenje COVID-a-19 (*Coronavirus Disease 2019 – COVID-19*), objavljenim u jeku pandemije (2020. god.), za akutnu resuscitaciju pacijenata sa COVID-om-19 u šoku preporučuje se konzervativna strategija nadoknade tečnosti, koja ima prednost u odnosu na liberalnu. Panel se vodio rezultatima ranijih studija sprovedenih na pacijentima sa ARDS-om i septičnim šokom, generalno, a primenjenim za formiranje preporuke za COVID-19 pacijente (142). Rivers (*Rivers*) i sar. su 2001. godine objavili rezultate njihove studije na osnovu kojih su nastale preporuke za ranu usmerenu terapiju (*Early Goal Directed Therapy - EGD*T) koja je bila bazirana na dostizanju $SvO_2 > 70\%$ unutar 6h (143). Međutim, novije multicentrične studije ProCESS, PROWESS i ARISE nisu potvrdile ovu strategiju, moguće zbog činjenice da su prosečne početne vrednosti SvO_2 u navedenim studijama bile značajno veće nego u Riversovoj studiji (ProCESS 71% Rivers 49%), kao i zbog poboljšanja tretmana pacijenata u kontrolnoj grupi, koji su uostalom do randomizacije već dobili značajnu količinu tečnosti, prosečno oko 2l (144–146). Praćenje kinetike koncentracije laktata može da ukaže na uspešnost inicijalne resuscitacije, s obzirom na njegov nesporn prognostički potencijal, ali postavljanje normalizovanja koncentracije laktata za cilj resuscitacije može dovesti do ordiniranja prekomerne količine tečnosti. Hernandez (*Hernández*) i sar. su pokazali da je vreme ponovnog kapilarnog punjenja jednako efikasan parametar, uz manju količinu ukupno datih rastvora (147). Ova metoda ima dodatan značaj u sredinama sa ograničenim resursima. Prema SSC preporukama, optimalna nadoknada volumena treba da bude vođena dinamičkim parametrima (metode sa pasivnim podizanjem nogu, varijacija udarnog volumena, varijacija pulsog pritiska i sl.) pre nego statičkim, kao što je centralni venski pritisak, na primer (33). Upotreba ultrazvuka, kako srca tako i pluća, postaje nezamenjiv deo u okviru procene i tretmana šoka, sa sve većim brojem dokaza i preporuka (148).

Ukoliko je pacijent hipotenzivan tokom ili nakon resuscitacije tečnošću indikovano je započeti vazopresornu terapiju, preporučeni lek prvog izbora je noradrenalin, a ukoliko se ne dostignu željene vrednosti MAP-a treba razmotriti uvođenje vazopresina ili adrenalina u

kontinuiranim infuzijama (149). Prema SSC ciljana vrednost MAP-a je najmanje 65 mmHg, međutim, Asfar (*Asfar*) i sar. su pokazali da kod pacijenata koji od ranije boluju od hipertenzije veći ciljani MAP (80-85 mmHg) smanjuje učestalost bubrežne insuficijencije i potrebe za zamenom bubrežne funkcije, iako bez razlike u mortalitetu, što takođe ostavlja prostor za dodatna istraživanja u smeru individualizovanog pristupa (150). Iako je septični šok distributivni po svojim karakteristikama, u velikom broju slučajeva (10-70%) je moguć neki stepen srčane insuficijencije, kao što je ranije opisano, što dovodi do smanjenja udarnog volumena sa perzistentnom tkivnom hipoperfuzijom i tad je indikovana inotropna terapija (86,87,151). Preporučeni lek prvog izbora je dobutamin (33).

Oko čak 60% pacijenata u septičnom šoku ima i relativnu adrenalnu insuficijenciju i inicijalno je Anan (*Anane*) sa sar. pokazao benefit kortikosteroidne terapije u smislu mortaliteta u septičnom šoku (152). Međutim studije poput CORTICUS i HYPRESS nisu potvrdile taj benefit (153,154), ADRENAL studija takođe nije pokazala smanjeni mortalitet kod pacijenata koji su dobijali kontinuirano hidrokortizon u odnosu na placebo, doduše steroidna terapija jeste bila povezana sa skraćenim trajanjem šoka i mehaničke ventilacije (155). Sa druge strane, ponovo je Anan sa sar. APROCCHSS studijom pokazao značajno smanjen mortalitet kod pacijenata koji su dobijali kombinaciju hidrokortizona i fludrokortizona, u odnosu na grupu koja je dobijala placebo (156). Ovi oprečni rezultati se verovatno razlikuju najviše zbog drugačije selekcije pacijenata, pogotovo uzimajući u obzir činjenicu da je APROCCHSS studija obuhvatila značajno teže pacijente, pri tome značajan je i uticaj fludrokortizona usled njegove mineralokortikoidne aktivnosti (138). U aktuelnim SSC preporukama indikovano je uvođenje hidrokortizona u dozi 50 mg/6h intravenski ukoliko se nadoknadom tečnosti i vazopresornom terapijom ne postigne zadovoljavajuć krvni pritisak (33).

Modulacija imunog odgovora

Sepsa se karakteriše poremećenim inflamatornim odgovorom, međutim specifična terapija i dalje ne postoji. Uprkos velikom broju studija, dosadašnja istraživanja nisu dala dovoljno dokaza da bi neki agens bio preporučen za modulaciju imunog odgovora u sepsi.

Hiperinflamacija u sepsi i imunosupresivno dejstvo kortikosteroida su logično povezani, međutim rezultati kontrolisanih studija su često doveli do oprečnih zaključaka (33). Međutim, novi metodološki pristup, koji uzima u obzir kompleksnost patofizioloških mehanizama u sepsi, donosi pozitivne signale kad je terapija kortikosteroidima u pitanju. Individualizovan

pristup se odnosi na odabir pacijenata sa pojačanim imunološkim odgovorom koji bi imali benefit od imunosupresivnog dejstva kortikosteroidne terapije (157). Tores (*Torres*) i sar. su pokazali korist kortikosteroidne dodatne terapije u lečenju pneumonije kod pacijenata sa hiperinflamatornim odgovorom, koji je definisan kao vrednost CRP-a >150 mg/ml (158). Vilar (*Villar*) i sar. su početkom 2020. god. objavili rezultate njihove multicentrične studije u kojoj su pacijenti sa umerenim ili teškim ARDS-om koji su dobijali deksametazon imali manji mortalitet i broj dana mehaničke ventilacije u odnosu na kontrolnu grupu (159). Nakon objavljivanja rezultata RECOVERY studije, u toku pandemije novog koronavirusa (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 - SARS-CoV-2*), kojom je pokazano da pacijenti koji zahtevaju kiseoničku terapiju imaju veće izglede za preživljavanjem ukoliko dobiju deksametazon (160) došlo je do rastućeg broja publikacija koja govore u prilog uvođenja sistemske kortikosteroidne terapije kod pacijenata sa sepsom i COVID-om-19 (161).

Napredak u proteomici, genomici, metabolomici, bolje razumevanje kompleksnih mehanizama patogeneze sepse, promena dizajna kliničkih studija, kao i upotreba novih tehnologija ukazuje da će polje imunomodulatorne terapije sepse tek doživeti svoju ekspanziju (162).

1.8. Predikcija ishoda

Prediktivna medicina je grana medicine koja ima za cilj da identifikuje pojedince sa rizikom od nastanka bolesti, da predvidi pogoršanje ili poboljšanje postojeće bolesti, da proceni rizik od određenih ishoda, kao i da predvidi koji tretman će biti najefikasniji kod određenog pacijenta. Zarad postizanja tih ciljeva, prediktivna medicina mora ne samo da pruži odgovarajuće percepcije o ishodima koji se još nisu dogodili, već će i da te interpretacije učini primenjivim u procesu pružanja zdravstvene nege. Verovatno najveći izazov prediktivne medicine je da njen doprinos ne bude samo od akademskog značaja, nego da njeni rezultati budu upotrebljivi i u kliničkoj praksi (163). Jedan od ključnih momenata u radu lekara, intenzivista, je odluka kad i kog pacijenta primiti u jedinicu intenzivne nege, tj. postavljanje ciljeva lečenja kritično obolelog pacijenta. Odluka o prijemu pacijenta u jedinicu intenzivne nege, kao i o otpustu iz iste, je odgovornost i zadatak intenziviste (164,165). Izuzetno je važno rano prepoznati kritično obolelog pacijenta, kao i prepoznati kad bi pružanje svih mera intenzivnog lečenja donelo više štete nego koristi i predstavljalo produžetak umiranja, a ne života obolelog. Ovaj proces je sadržan u čuvenom komentaru

Pitera Safara (*Peter Safar*) da „*najsavremenija intenzivna nega često postaje nepotrebno skupa terminalna nega*“ kada ovaj sistem nije adekvatan (165). Poznavanje prediktora mortaliteta, kao i rizika od lošeg ishoda lečenja, bi mogao da bude olakšavajući alat u donošenju ovih odluka. Istražuju se prediktivni potencijali mnogih biomarkera, prisutnih komorbiditeta, disfunkcije organskih sistema na prijemu i sl. Praktično, teško je pronaći parametar vezan za sepsu koji nije izučavan kao potencijalni nezavisni prediktor mortaliteta, a nova otkrića, pogotovo na polju molekularne medicine pružaju nove mogućnosti i čine ovaj proces neprekidnim (166). Takođe, parametri koji su posebno značajni su oni koji su dostupni već na prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja, kao što su vrsta prijema, dužina hospitalizacije pre prijema i komorbiditeti, čiji prediktivni potencijal je tema i našeg istraživanja (7). Opservacionim studijama je pokazano da sa ishodom lečenja sepse može biti povezano ne samo da li je pacijent primljen iz druge ustanove, odeljenja iste ili neke druge bolnice, koliko dugo je prethodno lečen i sl. (167), nego i koje je vreme prijema, tj. da li su pacijenti primljeni u toku redovnog radnog vremena ili dežurstva, radnim danima ili vikendom i sl. (168,169). Što se tiče komorbiditeta, oni predstavljaju faktor rizika i za nastanak sepse, kao i lošeg ishoda lečenja. Prateća bolest često utiče i na modalitet lečenja, kao što je odluka da li će biti primenjene mere intenzivnog ili palijativnog lečenja ili izbor antibiotika kod hronično imunokompromitiranih pojedinaca (128,170).

1.8.1. Prediktivni modeli

Prema definiciji, prediktivni model je svaka zakonitost koja koristi nezavisne varijable kako bi predvidela vrednosti zavisnih varijabli pre proveravanja same zakonitosti (171). Drugi nazivi za prediktivni model uključuju model predviđanja odnosno predikcije, model predviđanja rizika, indeks ili pravilo predviđanja i skor rizika (ili riziko-skor). Prediktori se nazivaju i kovarijantama, pokazateljima rizika, prognostičkim faktorima, odrednicama, rezultatima testova indeksa ili nezavisnim promenljivama (171,172). U savremenim istraživanjima se za otkrivanje nezavisnih prediktora koriste statističke metode, poput logističke regresije, kao i metode mašinskog učenja koje su u značajnoj ekspanziji pogotovo u svetu velikog broja dostupnih podataka (173). Ove metode ne služe samo za identifikaciju pojedinačnih parametara kao nezavisnih prediktora nekog ishoda, nego se koriste i za formiranje raznih modela predikcije ishoda od interesa.

Prediktivni model može da se napravi sa ciljem predikcije bilo kog ishoda od interesa, poput delirijuma, rezistencije na antibiotike, nastanka neke komplikacije, ponovnog prijema u

bolnicu i sl. pa sve do predikcije samog smrtnog ishoda (174–178). Modeli za predikciju mortaliteta nisu nastali sa ciljem da predvide koji će pacijent umreti, a koji preživeti, nego da odrede težinu kliničke slike na početku lečenja i sa ciljem da se koriste u analizi performansi određenog odeljenja ili uspeha određene terapije (179). To ove modele čini pogodnim za prilagođavanje određenih parametara prema riziku od smrtnog ishoda (eng. *risk-adjustment*) što ih čini nezaobilaznim delom analize kvaliteta lečenja (180).

Jedan od nedostataka postojećih modela predikcije u sepsi je da su pokazali preciznost u kohortama u kojima su razvijeni, a u ostalim ne koreliraju značajno sa ishodom, tj. imaju slabu eksternu validaciju (181). Takođe, konvencionalni modeli zahtevaju periodično ponovnu kalibraciju kako bi se osigurala tačnost predikcije (182). Potom, jedino SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score - SAPS*) pruža mogućnost različitog rezultata i poređenja u odnosu na određenu geografsku regiju, što daje poseban značaj lokalno razvijenim modelima (183,184).

U medicini se kao modeli predikcije najčešće koriste bodovni sistemi. Pojava mašinskog učenja otvara jedan novi koncept u ovoj oblasti čiji rezultati istraživanja nude nove mogućnosti ranog prepoznavanja rizičnih pacijenata, kao i njihove stratifikacije prema riziku (185,186).

1.8.2. Bodovni sistemi u intenzivnoj medicini

Koncept sistema bodovanja u medicini je prisutan više od 40 godina i stalno se revidiraju postojeći sistemi i pronalaze novi (179,185). S obzirom da je sepsa kompleksni sindrom ne iznenađuje činjenica da postoji izuzetno velik broj različitih sistema bodovanja za njeno rano prepoznavanje, stratifikaciju težine bolesti, predikcije smrtnog ishoda, kao uostalom i samo postavljanje dijagnoze po definiciji. Bodovni sistemi su bitni i za administrativne potrebe sa ekonomskih reperkusijama (187). Takođe se koriste i u proceni kvaliteta rada samih jedinica intenzivne nege što daje ne samo osnov za poređenje različitih odeljenja, pa i bolnica, nego su i alat u projektima poboljšanja kvaliteta (188). Bodovni sistemi su neizostavni deo protokola randomizovanih studija i koriste se za procenu težine kliničke slike pacijenata, kao deskriptivni komparator između različitih grupa i u daljoj kalkulaciji doprinose donošenju adekvatnog zaključka o razliku tretmana između dve grupe (183). Procena rizika zauzima veoma važno mesto i kod donošenja odluke o načinu daljeg lečenja pacijenta. Jedan od najboljih primera za to je lečenje plućne tromboembolije gde je procena rizika od smrtnog

ishoda sastavni deo algoritma lečenja prema aktuelnim preporukama (189). Sistemi bodovanja u sepsi, međutim, nisu predviđeni da se koriste za određivanje toka bolesti pojedinačnog pacijenta, oni su razvijeni, validirani su i koriste se na kohortnom nivou. Još uvek najčešće sam kliničar jednako dobro ili bolje bilo od kog scoring sistema može da predvidi tok bolesti pojedinačnog pacijenta, međutim sistemi bodovanja imaju svoju ulogu u modernim metodologijama iz oblasti personalizovane medicine, što je opisano u jednom od narednih poglavlja (190,191).

Sistemi bodovanja koji se koriste za kritično obolele pacijente mogu se grubo podeliti na one koji su specifični za organ ili bolest i na generičke, koji se koriste za sve pacijente koji se leče u jedinicama intenzivne terapije (183). Razvoj generičkog scoring sistema za kritično obolele pacijente nije jednostavan i zahteva periodične adaptacije. Od mnogih sistema skorovanja nekoliko je u redovnoj upotrebi zarad procene težine bolesti na prijemu. Većina se sastoji od parametara koji se uzimaju u prvih 24h od prijema u jedinicu intenzivne nege, a koriste se radi procene kratkoročnih ishoda, kao što je bolnički mortalitet. Najstariji je APACHE skor (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* - APACHE), koji se sastoji od komponenata koje odražavaju akutno stanje pacijenta, starost i ozbiljne komorbiditete. Najnovija verzija ovog scoring sistema se zove APACHE IV, ali je i dalje najviše u upotrebi APACHE II, koji je korišćen i u ovoj disertaciji (192). Svaka jednačina APACHE IV sistema je 2010. godine rekalibrisana uz pomoć eksterne baze podataka i tako je nastao APACHE IVa model (193,194). Kao evropski odgovor na američki APACHE sistem nastao je SAPS sistem bodovanja. Manje je kompleksan, a poslednja verzija SAPS 3, kao što je navedeno, ima mogućnost modifikacije u odnosu na određenu regiju sveta (195). Sa idejom da nastane sistem koji je lak za primenu, nastao je *The Mortality Probability Model* - MPM (poslednja verzija MPM0-III), dok je u Velikoj Britaniji razvijen ICNARC model (*Intensive Care National Audit & Research Centre*), koji je vrlo sličan APACHE-u (196,197).

Postoje i scoring sistemi fokusirani na procenu disfunkcije organa, tj. organskih sistema. Za razliku od ostalih, ovi sistemi se mogu koristiti više puta u toku hospitalizacije, uzimajući u obzir dinamiku organske disfunkcije, omogućavajući na taj način i praćenje toka bolesti tokom vremena, omogućava analizu pojava i procedura i kao prediktora i kao ishoda (198). Sistemi koji se danas široko koriste uključuju šest ključnih organskih sistema - kardiovaskularni, respiratorni, hematološki, centralni nervni sistem, bubrežni i jetreni. Najčešće se koriste SOFA skor, MODs (*Multiple Organ Dysfunction Score* - MODs) i LODs (*Logistic Organ Dysfunction Score* - LODs) (73,76).

S obzirom na značaj ranog prepoznavanja sepse i pravovremenog prebacivanja pacijenta na viši nivo lečenja ne iznenađuje stalni porast broja prediktivnih modela u ovoj oblasti. Sa novom definicijom dobili smo i novi qSOFA skoring sistem, koji je i deo mnogih aktuelnih preporuka, a mnogobrojne studije su pokazale njegovu veću specifičnost, ali manju senzitivnost od SIRS-a (199). Pored njih, najčešće se u bolnicama koriste rano upozoravajući skorovi, poput EWS-a (*Early Warning Score* – EWS) ili neke njegove modifikacije MEWS (*Modified Early Warning Score* – MEWS) ili NEWS (*National Early Warning Score* – NEWS) nastao 2012. godine u Velikoj Britaniji sa ciljem da zameni dotadašnje lokalne skoring sisteme. Po nekim studijama EWS ili NEWS su superiorniji i od qSOFA i SIRS sistema u predikciji mortaliteta u sepsi (200,201). Navedeni modeli, EWS, NEWS i NEWS2 su validirani i za rano prepoznavanje pogoršanja kod pacijenata koji boluju od COVID-a-19 te su u širokoj primeni u aktuelnoj pandemiji (202).

Komorbiditeti takođe utiču na ishod lečenja pacijenata u sepsi, te se i oni koriste kao prediktivni model sami, ili u okviru postojećih modela za procenu težine bolesti na prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja. Moderniji sistemi kao što su APACHE IV i SAPS 3 daju veći značaj komorbiditetima, sa ciljem da prevaziđu nedostatke svojih prethodnika (203). Bodovni sistemi za komorbiditete su i dalje u širokoj upotrebi. Čarlsonov indeks (*Charlson comorbidity index*), Elixshauzerov indeks komorbiditeta (*Elixhauser comorbidity index*), CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale* - CIRS), ICED (*The Index of Coexistent Disease* - ICED) i Kaplanov indeks su validne i pouzdane metode za merenje komorbiditeta koje se mogu koristiti u kliničkim istraživanjima. Kad je mortalitet ishod od interesa Čarlsonov indeks komorbiditeta je najintenzivnije proučen i najviše u upotrebi (204–206).

Kao što je navedeno, u predikciji mortaliteta kod pacijenata u sepsi se koristi veći broj bodovnih sistema, a među najčešće korićenim su APACHE II, SOFA skor i Čarlsonov indeks komorbiditeta koji su korišćeni i u našem istraživanju, te sledi njihov opis.

APACHE II skor koristi se u proceni težine bolesti pri prijemu u jedinicu intenzivne terapije. Na osnovu 12 fizioloških parametara koji se rutinski mere unutar prva 24 časa od prijema, dobi i komorbiditeta računa se ukupan skor (od 0 do 71) (Prilog 1). APACHE II skor pokazatelj je i rizika smrtnog ishoda hospitalizacije (179).

SOFA skor se koristi u proceni stepena organske disfunkcije. Procenjuje se odstupanje od normale svake od 6 organskih funkcija: funkcije kardiovaskularnog, centralnog nervnog sistema, respiratorne, jetrene, bubrežne i koagulacione funkcije. Stepem disfunkcije boduje se

ocenom od 0-4, uzimajući najlošiju vrednost za određeni period, a njihov zbir daje ukupan skor (maksimalna vrednost je 24) (Prilog 2) (26,207). Za kardiovaskularni SOFA skor, vazopresori se uzimaju u obzir ukoliko su ordinirani duže od jednog sata.

Čarlsonov indeks komorbiditeta predstavlja ponderisani indeks komorbiditeta, na osnovu identifikacije ukupno 19 stanja koja utiču na mortalitet. Broj i težina komorbiditetnih stanja su uzeti u obzir tako što je svakom od 19 stanja dodeljen ponder (0-6) u skladu sa svojim potencijalom da utiče na mortalitet, a komorbiditetni indeks pacijenata je zbir svih ponderisanih komorbiditeta (Prilog 3). Veća vrednost Čarlsonovog indeksa ukazuje na veću ukupnu težinu komorbiditetnih stanja (208).

Glazgov skala kome ili Glazgov koma skor (GCS) je neurološka skala/skoring sistem koji omogućava objektivnan način beleženja početnog i/ili naknadnog stanja svesti. Skala se sastoji od procene 3 neurološke funkcije, tj. odgovora, svaka kategorija doprinosi skoru najmanje jednim poenom: očni (1-4), verbalni (1-5) i motorni (1-6) (Prilog 4). Stoga, najniži mogući GCS je 3 (duboka koma), dok je najviši 15 (potpuno budna i orijentisana osoba) (209). Razvijen 1974. godine jedan je od najduže korišćenih sistema skorovanja u medicini, a deo je APACHE i SOFA skora (210,211).

1.8.3. Upotreba mašinskog učenja u prediktivnoj medicini

Mašinsko učenje je oblast koja izučava posebne algoritme u računarstvu pomoću kojih se računar obučava za izvršavanje različitih zadataka na osnovu dostupnih podataka. U svom domenu i ciljevima se preklapa sa različitim disciplinama i poljima naučnog istraživanja. Primena mašinskog učenja je od samog početka razvoja sredinom prošlog veka, a ubrzano sa razvojem tehnologije, našla mesto u svim životnim oblastima s obzirom na univerzalnost i samu suštinu metoda veštačke inteligencije. U tom smislu, njena primena u medicini nije izuzetak. Metode mašinskog učenja se zasnivaju na statističkim metodama i znanjima, ali uz primenu moderne tehnologije, velike količine dostupnih podataka i izuzetno razvijene teorije računarskih nauka. Kreirani su sofisticirani algoritmi koji omogućavaju dobijanje uvida u zakonitosti o podacima kao i predikcije nad njima. Ovakve analize i predikcije neretko predstavljaju značajna poboljšanja u odnosu na tradicionalne metode, a vrlo često predstavljaju i novo i jedino sredstvo za analizu podataka (212). Dio (*Deo*) je u veoma sadržajnom editorijalu prikazao da u medicini možemo govoriti o različitim poljima primene ovih metoda: u problemima koje medicinski stručnjaci dobro poznaju i u problemima čija su

rešenja do sad za njih bila nedostupna (213). Obratiti pažnju na ovu podelu je značajno iz više razloga. Prvo, zbog problema i zadataka koje dobro poznajemo možemo upasti u zamku da nam druga, možda nepoznata, rešenja nisu potrebna. Drugo, zbog problema koje nismo razmatrali zbog određenih ograničanje kao što su: nestruktuiranost, masovnost ili distribuiranost podataka, često ostajemo pri uverenju da su ti problemi nerešivi. Na kraju, s obzirom da se metode mašinskog učenja obično posmatraju kao nepoznate crne kutije koje proizvode složene matematičke funkcije, možemo biti skeptični prema dobijenim rezultatima. Kad se realizuju ovakva multidisciplinarna istraživanja može se doći do značajnih i uzbudljivih rezultata: od ekstrakcije znanja i izgradnje prediktivnih modela na osnovu različitih podataka, preko obrade medicinskih snimaka i video zapisa do mašinski potpomognutih hirurških procedura (214,215).

1.8.4. Predikcija ishoda u okviru poboljšanja kvaliteta

Poboljšanje kvaliteta (PK) u zdravstvu se opisuje kao “kombinovani i neprekidni pokušaji svih - zdravstvenih radnika, pacijenata i njihovih porodica, istraživača, osnivača/finansijera, rukovodilaca i edukatora - da naprave promene koje će dovesti do boljih ishoda lečenja pacijenata (zdravlja), boljeg funkcionisanja sistema (nege) i boljeg profesionalnog razvoja” (216). Principi PK razvijeni su u industriji četrdesetih godina prošlog veka, a pioniri ovog koncepta su Valter Stjuart (*Walter Stewhart*) i Vilijam Edvards Deming (*William Edwards Deming*) (217). Procesi PK se u ogromnoj meri primenjuju u zdravstvu u poslednje dve decenije sa ciljem da poboljšaju ishod lečenja pacijenata, a i smanje cenu lečenja (218). Koliki je značaj PK u medicini, pogotovo intenzivnoj medicini, opisano je u članku grupe autora sa Klinike Mejo (*Mayo Clinic*), koji budućnost intenzivne medicine vide upravo u poboljšanju kvaliteta i edukaciji s obzirom na dostupne dokaze koji ukazuju da je to najbolji način da se dijagnostičke greške i štetnosti neadekvatne terapije svedu na minimum i poboljša korist i ishod lečenja pružen u jedinicama intenzivne nege (219).

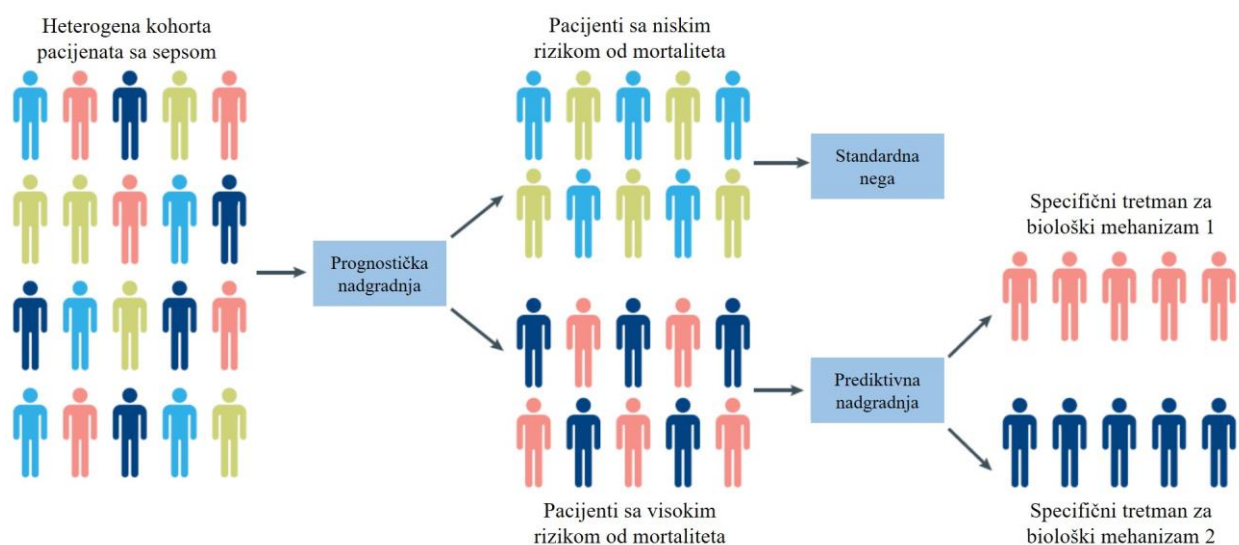
U zdravstvu PK može biti usmeren ka procesima u funkcionisanju same bolnice, klinike, odeljenja, laboratorije i sl. ili rezultatima lečenja određenih stanja. Poboljšanja se mere u smislu željenih ishoda. Ukoliko se smanjenje mortaliteta postavi za cilj PK, tj. željeni ishod, tada modeli za predikciju mortaliteta, tj. modeli za prilagođavanje prema riziku od smrtnog ishoda, čine esencijelni alat za merenje performansi. Drugim rečima, sirovi podaci o smrtnosti mogu pružiti globalne smernice u pogledu performansi određenih bolničkih odeljenja, ali prilagođavanje stopa smrtnosti prema težini bolesti, tj. karakteristikama

pacijenata na prijemu, pomaže poboljšanju procene kvaliteta. Ovi modeli mogu da se koriste u okviru analize performansi jednog odeljenja, kao što je na primer jedinica intenzivnog lečenja, tokom vremena ili analize i poređenja performansi različitih odeljenja, odeljenja sličnog tipa u različitim bolnicama, čak i državama (220). Jedan od ciljeva ove doktorske disertacije i potencijala donetih zaključaka jeste upravo razvoj i validacija modela predikcije karakterističan za odeljenje intenzivne terapije koji može da služi kao pouzdan alat u procesu poboljšanja kvaliteta. Ovaj model bi mogao da se primeni i u drugim jedinicama, pogotovo u našem regionu, u bolnicama i zdravstevim sistemima sa sličnom organizacionom strukturom sa univerzalnim ciljem sniženja mortaliteta u sepsi.

1.8.5. Predikcija ishoda u okviru personalizovane medicine

Principi personalizovane medicine datiraju još od Hipokrata i svode se na pronalaženje *pravog* tretmana za *pravog* pacijenta (221). Zbog svoje heterogenosti prevencija, dijagnoza i lečenje pojedinca od sepse je idealan izazov personalizovane medicine (222). Heterogenost sepse se ogleda na svakom obolelom u smislu njene biologije, težine i trajanja bolesti, ali je aktuelni pristup lečenju svih u velikoj meri isti, nespecifičan, što je najviše posledica neuspeha identifikacije odgovarajućih podskupova pacijenata koji bi eventualno imali benefit od novih, ciljanih terapija (223). U onkologiji, na primer, nova saznanja iz genomskih studija su dovela do boljeg shvatanja molekularne patologije bolesti i to je dovelo do razvoja lekova koji ciljano deluju na diskretne podklase tumora što u sve većem broju dovodi do promena u terapijskim protokolima i poboljšanim ishodima lečenja određenih malignih bolesti (224,225). Izbor terapije prema genskim karakteristikama same bolesti pokazao se kao veoma uspešan koncept u onkologiji, ali u intenzivnoj medicini koja se bavi lečenjem kompleksnih sidroma, kao što je sepsa ili ARDS, pronalaženje odgovarajuće podgrupe pacijenata koja će imati korist od specifične terapije je veliki izazov (226). Većina studija u intenzivnoj medicini u poslednjih nekoliko decenija je koristila kliničke definicije kao kriterijume za ulazak u studiju i većina njih su dale negativne rezultate u smislu terapijskih inovacija (227,228). Upravo zbog toga se čini da je naročito u intenzivnoj medicini koncept *nadgradnje* (eng. *enrichment*), uključujući svoje dve kategorije: *prognostičku* i *prediktivnu*, od ključnog značaja za razvoj i aplikaciju personalizovane medicine (221,222,229). Koncept *nadgradnje* se generalno odnosi na izbor podgrupe pacijenata kod kojih je veća verovatnoća od pozitivnog odgovora na određenu terapiju u poređenju sa neselektovanom populacijom. *Prognostička nadgradnja* (eng. *prognostic enrichment*) se odnosi na selekciju pacijenata sa

većom verovatnoćom da imaju određeni ishod od interesa, kao što je npr. smrtni ishod (230,231). *Prediktivna nadgradnja* (eng. *predictive enrichment*) se odnosi na odabir pacijenata koji imaju veću verovatnoću da će odgovoriti na datu terapiju na osnovu bioloških karakteristika same bolesti (232). Prema metodologiji ovakvog koncepta heterogena kohorta pacijenata se prvo podeli koristeći *prognostičku nadgradnju* na one sa niskim i na one sa visokim rizikom od smrtnog ishoda (ili ishoda od interesa). Pacijenti sa niskim rizikom od mortaliteta se leče standardnom terapijom, dok pacijenti sa visokim rizikom se mogu dalje grupisati upotrebom *prediktivne nadgradnje* i leče se ciljanom terapijom na osnovu specifičnih bioloških svojstava koja definišu podgrupe (Slika 1.6) (222,233).



Slika 1.6. Upotreba prognostičke i prediktivne nadgradnje u sepsi (222)

Optimalan pristup u smislu unapređenja personalizovane medicine u sepsi bi koristio obe *strategije nadgradnje*, i prognosičku i prediktivnu, za dizajn kliničkih studija, kao i za donošenje odluka o terapijskom pristupu pojedinačnom pacijentu u realnom vremenu, ali je još uvek potreban ogroman napor da se ove strategije učine klinički izvodljivim (229,234). Ovaj kombinovani pristup *strategiji nadgradnje* je u skladu sa zvaničnim preporukama za klinička ispitivanja američke Agencije za hranu i lekove (*Food and Drug Administration - FDA*), a februara 2020. godine od strane radne grupe Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (*National Heart, Lung and Blood Institute - NHLBI*), takođe američkog Ministarstva zdravlja i ljudskih resursa, je objavljen izveštaj o prioritetima istraživanja u oblasti intenzivne medicine gde je preporučeno da u protokole budućih istraživanja budu inkorporirani principi ovog koncepta (221,229).

Bez adekvatnog alata koji može precizno da podeli pacijente sa sepsom na one koji imaju mali rizik od smrtnog ishoda i na one koji imaju veliki rizik, nemoguća je efikasna *prognostička nadgradnja* i samim tim istraživanja ili izbor specifične terapije u okviru personalizovane medicine. Identifikacija faktora rizika od mortaliteta, kao i formiranje modela predikcije mortaliteta koji je precizan, ažuriran i validiran je stoga od ogromne važnosti, što daje poseban značaj rezultatima ove disertacije.

2. Ciljevi i hipoteze

2.1. Ciljevi istraživanja

Opšti cilj:

Utvrđiti koji su prediktivni faktori mortaliteta na 28. dan od prijema pacijenata u teškoj sepsi u jedinicu intenzivne nege i kreirati model za predikciju smrtnog ishoda.

Specifični ciljevi:

1. Utvrđiti povezanost vrednosti laktata pri prijemu u jedinicu intenzivne nege i stope mortaliteta kod pacijenata u teškoj sepsi.

2. Utvrđiti da li kod pacijenata sa teškom sepsom, primljenih u jedinicu intenzivne nege, postoji razlika u stopi mortaliteta u odnosu na vrstu prijema (direktno iz prijemne ambulante naše ustanove, sa odeljenja naše ustanove ili iz druge ustanove).

3. Utvrđiti povezanost komorbiditeta, izraženih Čarlson skorom, sa stopom mortaliteta u teškoj sepsi.

2.2. Hipoteze istraživanja

Hipoteze istraživanja:

1. Vrednost laktata pri prijemu u jedinicu intenzivne nege kod pacijenata u teškoj sepsi je u pozitivnoj korelaciji sa mortalitetom.

2. Postoji signifikantna razlika u mortalitetu od teške sepse u odnosu na vrstu prijema pacijenata u jedinicu intenzivne nege (direktno iz prijemne ambulante naše ustanove, sa odeljenja naše ustanove ili iz druge ustanove).

3. Kod pacijenata primljenih u jedinicu intenzivne nege u teškoj sepsi, vrednost Čarlson skora je u pozitivnoj korelaciji sa stopom mortaliteta.

3. Materijal i metode

3.1. Formiranje uzorka

Studija je opservaciona, delom prospektivna, delom retrospektivna. Obuhvaćena je konsektivna serija svih pacijenata sa teškom sepsom, sa ili bez septičnog šoka, prema Sepsa 1 definiciji, primljenih u Jedinicu intenzivne nege Klinike za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine (IPBV) od 01.01.2017. do 31.07.2019. Formiran je uzorak od 307 pacijenata koji su ispunjavali kriterijume za uključanje u studiju. Dizajn studije je neeksperimentalan i nije postojala kontrolna grupa. Studija je rađena u skladu sa Helsinškom deklaracijom (235). Istraživanje nije bilo interventnog karaktera.

3.2. Uključujući i isključujući kriterijumi

U studiju su uključeni pacijenti primljeni u jedinicu intenzivne nege tercijarne ustanove, a koji ispunjavaju kriterijume za tešku sepsu u skladu sa Sepsa 1 definicijom. Pacijenti oba pola koji ispunjavaju sve navedene kriterijume za uključanje u studiju i nemaju nijedan kriterijum za isključenje, stekli su uslov za učešće.

- Kriterijumi za uključanje u studiju:
 1. Starost >18 godina.
 2. Prijem u Jedinicu intenzivne nege Klinike za urgentnu pulmologiju IPBV-a, Sremska Kamenica.
 3. Potvrđena infekcija ili visoko suspektno postojanje infekcije.
 4. Dva ili više SIRS kriterijuma:
 - temperatura <36°C ili >38°C;
 - srčana frekvenca >90/min;
 - frekvenca disanja >20/min ili PaCO₂ <4,2 kPa (32 mmHg);
 - broj leukocita >12000/μl ili <4000/μl ili >10% nesegmentiranih neutrofila.
 5. Najmanje jedan od kriterijuma organske disfunkcije ili tkivne hipoperfuzije:
 - sepsom uzrokovana hipotenzija: sistolni krvni pritisak <90 mmHg, pad sistolnog pritiska za 40 mmHg od početnog, MAP<70 mmHg

ili sistolni pritisak koji je za manje od dve standardne devijacije niži od normalnog za datu starosnu dob, u odsustvu drugih uzroka hipotenzije;

- laktat >2 mmol/l;
 - poremećaj mentalnog statusa koji se ne objašnjava drugim uzrokom;
 - satna diureza ispod 0,5 ml/kg/h;
 - PaO₂/FiO₂ <250 kad pneumonija nije izvor infekcije ili PaO₂/FiO₂ <200 kad jeste;
 - kreatinin $>176,8$ μ mol/l (2,0 mg/dl);
 - bilirubin $>34,2$ μ mol/l (2,0 mg/dl);
 - broj trombocita $<100000/\mu$ l;
 - koagulopatija: INR $>1,5$.
- Kriterijumi za isključenje iz studije:
 1. Pacijentkinje koje su trudne ili doje.
 2. Pacijenti u hemoragijskom šoku, opstruktivnom šoku, akutnom kardiogenom plućnom edemu.
 3. Pacijenti sa akutnim infarktomiokarda.
 4. Pacijenti kod kojih je planirana urgentna hirurška intervencija unutar 6 sati.
 5. Pacijenti koji su boravili u Jedinici intenzivne nege <6 h, uključujući i smrtni ishod unutar prvih 6 sati od prijema u Jedinicu intenzivne nege.

3.3. Protokol istraživanja

Ukoliko pacijent ispunjava kriterijume za postavljanje dijagnoze teške sepsse, primenjene su mere lečenja prema aktuelnim preporukama (SSC) (33,236). Merenja koja su vršena rutinski se izvode kod pacijenata sa sepsom. Svi podaci vezani za pacijenta (vitalni znaci, laboratorijske analize, terapija, neurološka procena) su beleženi prospektivno, a računanje skorova i popunjavanje baze podataka delom prospektivno delom retrospektivno.

Pri prijemu pacijenta u Jedinicu intenzivnog lečenja (JIL), praćeni su sledeći podaci:

- datum prijema;

- demografski podaci: dob, pol;
- vrsta prijema:
 - iz Prijemne ambulante IPBV;
 - sa odeljenja IPBV;
 - iz Jedinice poluintenzivne nege IPBV;
 - iz druge ustanove
 - kod prijema iz druge ustanove takođe je praćeno da li je pacijent prethodno lećen u nekoj jedinici intenzivne nege ili na redovnom bolničkom odeljenju;
- trajanje hospitalizacije pre prijema u jedinicu intenzivne nege;
 - ★ *Dan hospitalizacije se računao kao kalendarski dan, od 00:00h do 23:59h, ukoliko je pacijent primljen u JIL posle 00:00h taj dan hospitalizacije se računao kao dan lećenja u jedinici intenzivne nege.*
- dijagnoza na prijemu, poreklo sepse;
- težina stanja na prijemu:
 - sindrom sepse;
 - ★ *prema Sepsa 1 definiciji - postojanje infekcije ili visoka sumnja na infekciju i pozitivna dva ili više SIRS kriterijuma;*
 - teška sepsa;
 - ★ *prema Sepsa 1 definiciji - prisustvo sepse i sepsom uzrokovanom organskom disfunkcijom ili tkivnom hipoperfuzijom, prema gore navedenim kriterijumima;*
 - multiorganska disfunkcija;
 - ★ *disfunkcija dva ili više organa prema gore navedenim kriterijumima;*
 - septični šok;
 - ★ *prema Sepsa 1 definiciji - hipotenzija uzrokovana sepsom uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti;*
- kriterijumi za sepsu i septični šok po Sepsa 3 definiciji (*Sepsa 3 i Septični šok 3*);
 - ★ *Sepsa 3 - postojanje infekcije ili visoka sumnja na infekciju i promena vrednosti SOFA skora ≥ 2 iznad početnih vrednosti, ili SOFA skor ≥ 2 ukoliko je prethodna vrednost SOFA skora nepoznata;*

- ★ *Septični šok 3 – sepsa 3 i potreba za vazopresorima radi održavanja MAP \geq 65 mmHg i koncentracija laktata u serumu >2 mmol/l u odsustvu hipovolemije;*
- srčani i/ili respiratorni zastoj (kardiopulmonalna reanimacija - CPR) unutar poslednja 24 časa pre prijema u Jedinicu intenzivne nege.
- Od laboratorijskih parametara beleženo je:
 - najveća vrednost laktata u prva 24h od prijema;
 - ostali laboratorijski parametri potrebni za izračunavanje APACHE II i SOFA skora.
- Za izračunavanje APACHE II i SOFA skora praćeni su:
 - vitalni parametri: arterijski pritisak (sistolni, dijastolni, srednji), srčana frekvenca, respiratorna frekvenca, saturacija arterijske krvi kiseonikom, telesna temperatura, diureza;
 - ★ *Vitalni parametri su mereni svakih sat vremena, ili češće.*
 - laboratorijski parametari: natrijum, kalijum, bikarbonat, urea, kreatinin, albumin, ukupni bilirubin, glukoza, hematokrit, hemoglobin, broj leukocita, trombocita;
 - ★ *Laboratorijski parametri su mereni pri prijemu u Jedinicu intenzivne nege i po potrebi ponavljani u toku prva 24h.*
 - gasne analize arterijske krvi: PaO₂, PaCO₂, pH;
 - ★ *Gasne analize arterijske krvi su rađene pri prijemu u Jedinicu intenzivne nege i po potrebi ponavljane u toku prva 24h.*
 - procenat kiseonika u udahnutom vazduhu (FiO₂):
 - ★ *FiO₂ je praćen svakih sat vremena ili češće. Beležila se vrednost zadata na respiratoru kod pacijenata na invazivnoj ili neinvazivnoj ventilaciji, a ukoliko pacijent nije bio mehanički ventiliran prema tabeli u Prilogu 5.*
 - neurološki status: Glasgow Coma Score
 - ★ *GCS je računat prema tabeli u Prilogu 4, a praćen je na prijemu ili češće. Kod pacijenata kod kojih je adekvatna procena GCS bila neizvodljiva zbog toga što su pacijenti intubirani i sedirani prilikom procene, beležena je vrednost GCS pre intubacije, a*

ukoliko GCS pre intubacije nije bio poznat beležena je maksimalna vrednost (15 od 15).

- ❖ *APACHE skor je računat prema tabeli u Prilogu 1. Za računanje APACHE skora uzete su najgore vrednosti parametara unutar prva 24h od prijema.*
- ❖ *SOFA skor je računat prema tabeli u Prilogu 2, u slučaju da je računat više puta beležen je onaj sa najvećom vrednošću unutar prva 24h od prijema.*
- Pri prijemu su registrovani prisutni komorbiditeti, prema kriterijumima Čarlsonovog indeksa komorbiditeta, koji je takođe izračunat za svakog pacijenta, prema tabeli u Prilogu 3.

Pri otpustu iz bolnice beleženo je:

- broj dana provedenih u Jedinici intenzivne nege
 - ★ *dani su računati na osnovu ukupnog broja sati provedenih u Jedinici intenzivne nege, od prijema do otpusta iz iste (ukupan broj sati/24=broj dana)*
- ishod lečenja nakon 24h, 48h, 7 dana (168h) i na 28. dan od prijema u Jedinicu intenzivne nege
- ishod bolničkog lečenja.

Istraživanje je sprovedeno i svi uključeni pacijenti su lečeni u Jedinici intenzivne nege IPBV-a (*Odeljenje za intenzivnu negu i intoksikacije - Nivo 3, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija*) koja je po svojim karakteristikama medicinska (internistička), tj. nehirurška intenzivna nega. Kao što je navedeno, u istraživanju je praćen i premeštaj pacijenata iz Jedinice poluintenzivne nege što se odnosi na *Odeljenje za intenzivnu negu – Nivo 2*, iste klinike.

U toku izrade ove doktorske disertacije, od prijave teme do analize rezultata, došlo je do promene definicije sepse što je pružilo mogućnosti poređenja stare i nove definicije na našem uzorku. U daljem tekstu se termini *teška sepsa* i *septični šok* odnose na kategoriju stare, Sepsa 1 definicije, a *sepsa 3* i *septični šok 3* na kategorije po novoj, Sepsa 3, definiciji. Upotreba termina *sepsa* se odnosi na sve uključene pacijente, s obzirom da je samo jedan pacijent od 307 imao tešku sepsu koja ne ispunjava kriterijum sepse 3, što je bez statističkog značaja.

3.4. Statistička analiza

Nakon obavljenog ispitivanja sistematizovani i kategorizovani podaci su ubačeni u formiranu bazu podataka za svaku ispitanu osobu u programu EXCEL for Windows. Statistička obrada podataka je izvršena pomoću statističkog paketa IBM SPSS 23 Statistics.

Kvantitativne promenljive su predstavljene kao prosek \pm standardna devijacija (SD), odnosno pomoću pravougaonih grafikona sa medijanom i interkvartalnim rasponom, minimalnom i maksimalnom vrednosti. Kategoričke varijable su izražene pomoću broja i pripadajućeg procenta (N i %) i analizirane pomoću Hi- kvadrat testa i Fišerovog tačnog testa kad je potrebno. Poređenje dve grupe izvedeno je pomoću t-testa ili Man-Vitnijevog U testa u zavisnosti od normalnosti raspodele koja je određena pomoću Šapiro-Vilksovog testa. Poređenje između više grupa izvršeno je pomoću Jednosmerne analize varijanse ANOVA ili Kruskal-Valisovog testa. Povezanost između varijabli značajnih za model je utvrđena pomoću Pirsonovog korelacionog koeficijenta i linearnog regresivnog modela.

Urađene su univarijantne i multivarijantne logističke regresivne analize kako bi se procenili faktori rizika za 28-dnevni mortalitet. Kao značajan uticaj faktora koristili smo Wald >1 . Do konačnog modela smo došli metodom eliminacije (brisanje najmanje značajnih faktora), gde smo zadržali faktore rizika sa $p < 0,05$. Konačni model je predstavljen regresionim koeficijentom, p- značajnošću, količnikom šansi i 95% intervalom poverenja za količnik šansi.

Za internu validaciju podataka smo koristili *bootstrapping* sa 1000 unakrsnih validacija. ROC analiza je korišćena za procenu diskriminacije dobijenog modela, gde je određena površina ispod krive AUC, osetljivost i specifičnost za dobijene značajne prediktore. Za procenu kalibracije modela je korišten Hosmer-Lemeshov test sa podelom u 10 jednakih grupa i odnos uočenih i očekivanih stopa ishoda (U/O), gde je 1 savršena kalibracija, vrednost preko 1 je prekomerno predviđanje, a vrednost ispod 1 predstavlja premalo predviđanje.

Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički, a statistička značajnost određivana je na nivou $p < 0,05$.

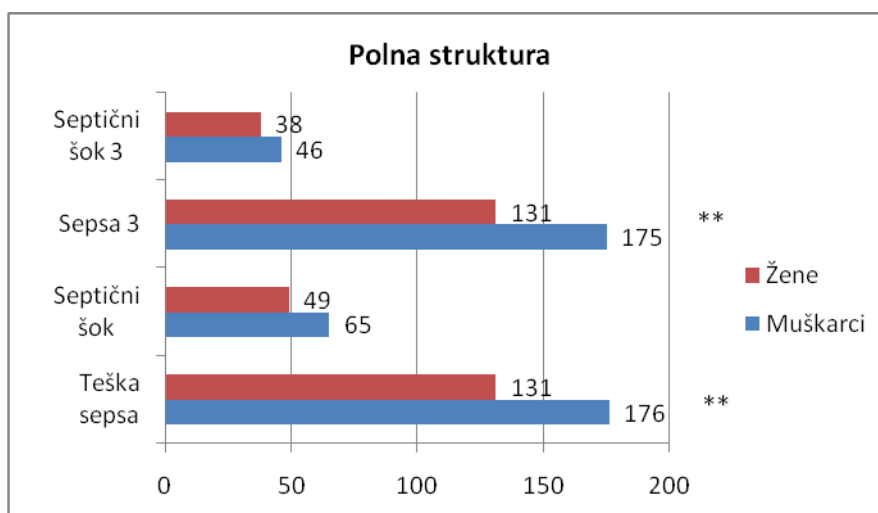
4. Rezultati

Svi pacijenti na prijemu su imali tešku sepsu, a Sepsu 3 je imalo 306 (99,67%) pacijenata. Sa septičnim šokom je bilo 114 (37,1%), a sa septičnim šokom 3 su bila 84 (27,36%) pacijenta.

4.1. Polna i starosna struktura

Od 307 pacijenata, 176 (57,3%) je muškog pola što je statistički značajno više u odnosu na broj žena ($\chi^2 = 6,596$; $df = 1$; $p = 0,010$).

Na Grafikonu 4.1 predstavljena je polna struktura pacijenata sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3.



Grafikon 4.1. Polna struktura pacijenata sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3

Sa Grafikona 4.1 se može uočiti da su svi ispitanici imali tešku sepsu, a samo jedan muškarac nije imao sepsu 3. Septični šok je imalo 114 (37,1%) pacijenata, a sa septičnim šokom 3 su bila 84 (27,4%) pacijenta. Statistički značajna polna razlika je postojala kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 u korist muškaraca ($p < 0,01$), dok je kod pacijenata iz grupe septičnog šoka i septičnog šoka 3 bilo više muškaraca, ali razlika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$).

U Tabeli 4.1 predstavljena je starost pacijenata sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3.

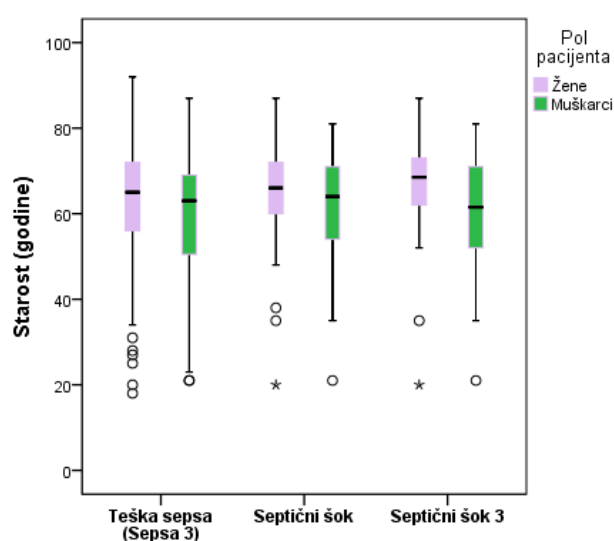
Tabela 4.1. Starost (godine) pacijenata sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3

	Broj	Prosek	SD	Min	Max
Teška sepsa	307	60,7	14,0	18	92
Septični šok	114	62,7	12,5	20	87
Sepsa 3	306	60,8	14,1	18	92
Septični šok 3	84	62,7	13,3	20	87

SD- Standardna devijacija; Min- najmanja vrednost; Max- najveća vrednost

Starost pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 se kretala u intervalu od 18 do 92 godine i u proseku je iznosila $60,7 \pm 14,0$ godina kod pacijenata sa teškom sepsom i $60,8 \pm 14,1$ godina kod pacijenata sa sepsom 3. Pacijenti sa septičnim šokom su bili stariji za 2 godine u proseku ($62,7 \pm 12,5$ godina), kao i pacijenti sa septičnim šokom 3 ($62,7 \pm 13,3$ godina) sa intervalom starosti od 18 do 87 godina (Tabela 1).

Na Grafikonu 4.2 predstavljena je raspodela starosti pacijenata prema polnoj strukturi kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3.



Grafikon 4.2. Raspodela godina života prema polnoj strukturi kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3

Sa Grafikona 4.2 se uočava negativna asimetrija raspodele godina života kod oba pola u svim podgrupama sepsi, što ukazuje na više starijih pacijenata od proseka. Netipično mladih pacijentkinja je bilo najviše u grupi sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, dok je u ostale dve

grupe bila jedna pacijentkinja ekstremno mlada. Kod muškaraca je samo jedan pacijent bio netipično mlad. Žene su u proseku bile starije od muškaraca u svim grupama sepse.

Rezultati Man-Vitnijevog U testa su pokazali da su žene bile statistički značajno starije u grupi teške sepse, odnosno sepse 3 ($Z=-2,335$; $p=0,020$) i u grupi septičnog šoka 3 ($Z=-2,379$; $p=0,017$) u odnosu na muškarce.

4.2. Mortalitet

Smrtni ishod pacijenata je praćen u toku 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana od prijema u JIL i tokom hospitalizacije. U ovom radu ćemo prvenstveno pratiti smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL.

Broj i procenat preživelih i umrlih pacijenata unutar 28 dana od prijema u JIL sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3 su predstavljeni u Tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Broj i procenat preživelih i umrlih pacijenata unutar 28 dana od prijema u JIL sa teškom sepsom, septičnim šokom, sepsom 3 i septičnim šokom 3

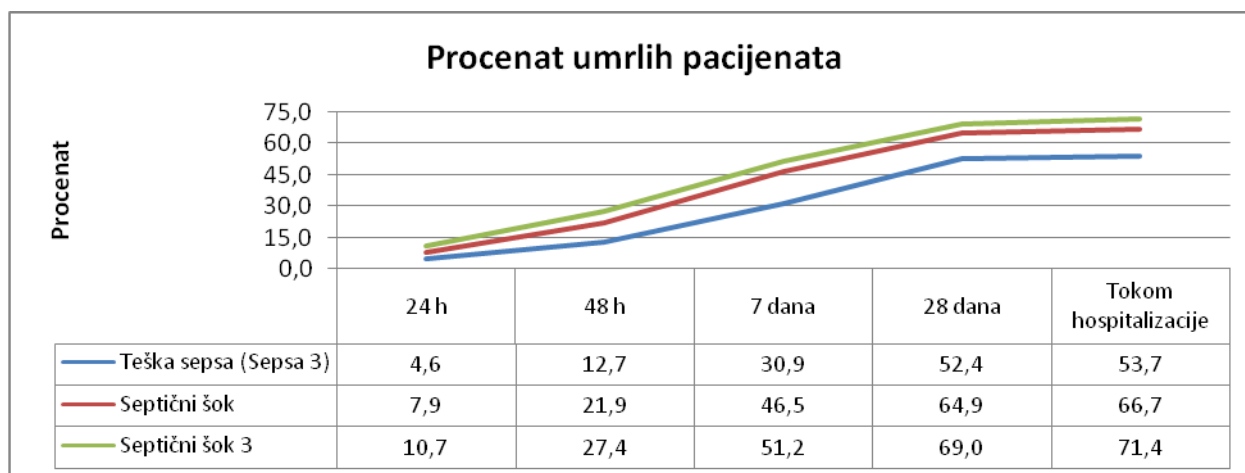
	Preživeli		Umrli		Ukupno		Značajnost [#]
	Broj	Procenat [†]	Broj	Procenat [†]	Broj	Procenat [‡]	
Teška sepsa	146	47,6	161	52,4	307	100	0,392
Septični šok	40	35,1	74	64,9	114	37,1	0,001
Bez septičnog šoka [#]	106*	54,9	87	45,1	193*	62,9	0,171
Sepsa 3	145	47,4	161	52,6	306	99,7	0,360
Septični šok 3	26	31,0	58	69,0	84	27,5	0,000
Bez septičnog šoka 3 [#]	119*	53,6	103*	46,4	222*	72,5	0,255

[#] Hi- kvadrt test; * $p<0,001$; Boldovane vrednosti su statistički značajne; [†] procenat u odnosu na mortalitet;

[‡] procenat u odnosu na ukupan uzorak;

Kod teške sepse je umrlo preko polovine ispitanika (52,4%) (Tabela 4.2). Jedan preživeli pacijent nije imao sepsu 3. Statistički značajno više je umrlih pacijenata 64,9% sa septičnim šokom ($\chi^2 = 10,140$; $df = 1$; $p = 0,001$) i 69% septičnim šokom 3 ($\chi^2 = 12,190$; $df = 1$; $p = 0,000$) u odnosu na preživjele. Od 161 umrlog pacijenta sa teškom sepsom i sepsom 3 septični šok je imalo 74 (46%), a septični šok 3 je imalo 58 (36%) pacijenata.

Na Grafikonu 4.3 je predstavljena stopa smrtnosti pacijenata sa teškom sepsom, septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana od prijema u JIL i tokom hospitalizacije.

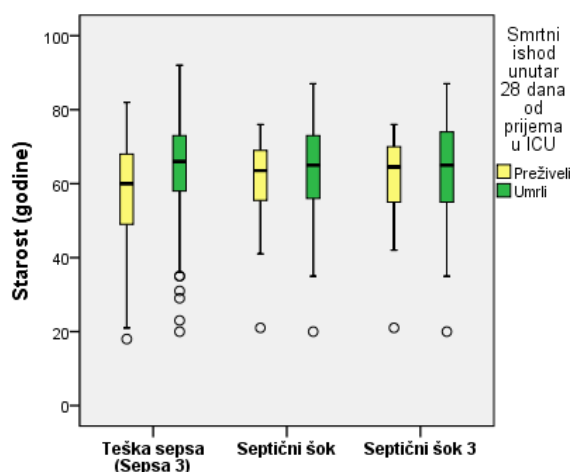


Grafikon 4.3. Stopa smrtnosti pacijenata sa teškom sepsom (sepsa 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana od prijema u JIL i tokom hospitalizacije

Smrtnost kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 se povećala sa 4,6% tokom 24 h u JIL na 53,7% tokom hospitalizacije. Kod pacijenata sa septičnim šokom stopa smrtnosti se kretala od 7,9% u prvih 24 h do 66,7% tokom hospitalizacije. Najveću stopu smrtnosti u svim posmatranim vremenskim periodima su imali pacijenti sa septičnim šokom 3 od 10,7% u prvom danu, do 71,4% tokom hospitalizacije. Ranu smrtnost tokom prvih 48 sati je imalo 12,7% pacijenata sa teškom sepsom i Sepsom 3, 21,9% pacijenata sa septičnim šokom i 27,4% sa septičnim šokom 3. U roku od sedam dana umrlo je 30,9% pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3, 46,5% pacijenata sa septičnim šokom i 51,2% sa septičnim šokom 3. Tokom hospitalizacije smrtni ishod je bio neznatno veći u odnosu na 28-dnevnu stopu kod teške sepse i septičnog šoka po staroj i novoj definiciji (Grafikon 4.3).

Hi-kvadrat test pokazuje statistički veću stopu smrtnosti kod pacijenata sa septičnim šokom 3 u odnosu na pacijente sa Sepsom 3 u prvih 48 h ($\chi^2 = 5,389$; $df = 1$; $p = 0,020$) i u prvih 7 dana ($\chi^2 = 5,019$; $df = 1$; $p = 0,025$). Statistički značajno povećanje smrtnosti je bilo u periodu od drugog do sedmog dana ($p < 0,001$) i zatim do 28 dana ($p < 0,02$) kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3.

Raspodela godina života pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, septičnim šokom i septičnim šokom 3 prema mortalitetu predstavljena je na Grafikonu 4.4.



Grafikon 4.4. Raspodela godina života pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, septičnim šokom i septičnim šokom 3 prema mortalitetu

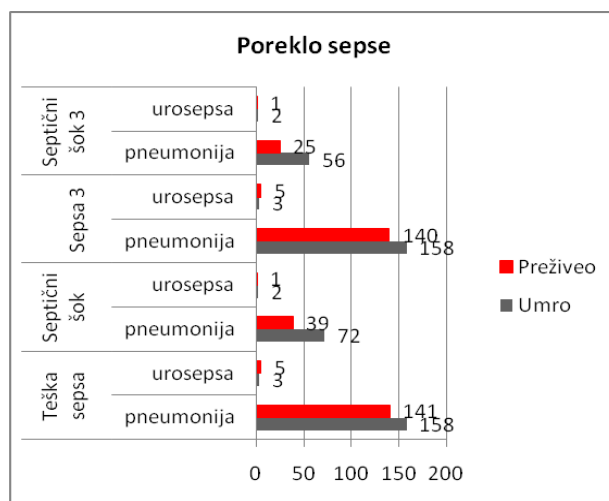
Znatna negativna asimetrija ukazuje na više starijih pacijenata od proseka u svim grupama kod umrlih i kod preživelih pacijenata. Umrli pacijenti su bili stariji od preživelih u svim grupama sepse. Netipično mlađu starosnu dob je imalo pet umrlih pacijenata sa teškom sepsom i po jedan pacijent sa septičnim šokom i septičnim šokom 3, dok je kod preživelih pacijenata bio samo po jedan pacijent u svim grupama sepse (Grafikon 4.4).

Stariji pacijenti su statistički značajno više umirali ($Z = -4,587$; $p = 0,000$) kod pacijenata sa teškom sepsom, dok kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 nije bilo statistički značajne razlike u starosti između preživelih i umrlih pacijenata ($p > 0,05$).

Rezultati Kruskal-Valis testa su pokazali da nije postojala statistički značajna razlika starosti pacijenata kod umrlih ni kod preživelih između vrsta sepse ($p > 0,05$).

4.3. Uzročnik ili poreklo sepse

Uzročnik sepse u ispitivanom uzorku u 97,4% (299/307) slučajeva bila je pneumonija. Samo je 8 pacijenata (2,6%) bilo sa urosepsom. Isti procenti su bili i kod pacijenata sa septičnim šokom i sepsom 3, dok je kod septičnog šoka 3 96,4% pacijenata bilo sa pneumonijom.



Grafikon 4.5. Poreklo sepsa u odnosu na smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL

Na Grafikonu 4.5 pokazano je da je kod teške sepsa i sepsa 3 više preživelih pacijenata sa urosepsom, dok je u svim ostalim slučajevima više umrlih. Statistički značajno više umrlih pacijenata sa pneumonijom je kod pacijenata sa septičnim šokom ($\chi^2 = 9,811$; $df = 1$; $p = 0,002$) i sa septičnim šokom 3 ($\chi^2 = 11,864$; $df = 1$; $p = 0,000$).

Rezultati Fišerovog tačnog testa su pokazali da nije postojala statistički značajna razlika između uzročnika sepsa u odnosu na mortalitet u svim grupama sepsa.

4.4. Dužina hospitalizacije

U radu je praćena dužina hospitalizacije pre prijema u JIL, dužina hospitalizacije u JIL-u i dužina hospitalizacije u IPBV.

4.4.1. Ukupna dužina hospitalizacije pre prijema u JIL

Pacijenata sa teškom sepsom koji su primljeni u JIL IPBV-a direktno iz Prijemne ambulante ili su bili prethodno hospitalizovani manje od jednog dana (0 dana hospitalizacije) je bilo 127 (41,45%), od čega 47 (37%) sa septičnim šokom i 39 (30,7%) sa septičnim šokom 3.

Ukupna dužina hospitalizacije pre prijema u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u ukupnom uzorku i prema smrtnom ishodu u toku 28 dana od prijema u JIL su predstavljeni u tabeli 3, a raspodela vrednosti prema smrtnom ishodu na Grafikonu 4.6.

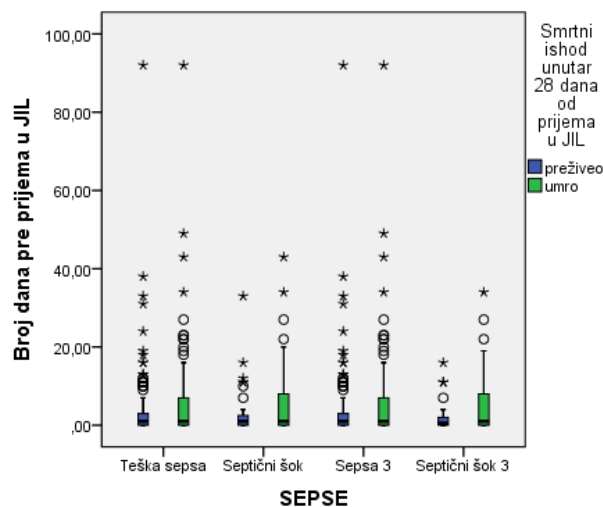
Dužina hospitalizacije pacijenata pre dolaska u JIL se kretala od 0 do 92 dana kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, od 0 do 43 dana kod pacijenata sa septičnim šokom i od 0 do 34 dana kod pacijenata sa septičnim šokom 3. Medijana je iznosila 1 kod svih oblika sepse i kod umrlih i kod preživelih pacijenata izuzev u podgrupi preživelih pacijenata sa septičnim šokom 3 gde je medijana iznosila 0,5 dana. Kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 prethodno je hospitalizovano 75% pacijenata do 5 dana, dok je kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 prethodna hospitalizacija bila do 7 dana. Kod umrlih pacijenata je prethodna hospitalizacija trajala duže i kod 25% pacijenata kod teške sepse odnosno septičkog šoka preko 7 dana, a kod pacijenata sa septičnim šokom preko 8, odnosno od 9 do 35 kod pacijenata sa septičnim šokom 3. Izrazita pozitivna asimetrija dužine prethodne hospitalizacije u svim vrstama sepse bez obzira na smrtni ishod, što ukazuje na mnogo veći broj pacijenata sa manjim brojem dana prethodne hospitalizacije od proseka. Kod pacijenata sa teškom sepsom 12 pacijenata je bilo prethodno hospitalizovano ekstremno dugo od 20 do 49 dana i 2 pacijenta sa 92 dana. Kod pacijenata u septičnom šoku netipično dugo je bila prethodno hospitalizovana 8 pacijenata (5 pacijenata do 27 dana, a tri ekstremno dugo do 43 dana). U septičnom šoku 3 netipično dugo su lečena 4 pacijenta, a jedan pacijent je ekstremno dugo (34 dana) bio prethodno hospitalizovan (Tabela 4.3 i Grafikon 4.6).

Tabela 4.3. Dani hospitalizacije pacijenata pre prijema u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u ukupnom uzorku i prema smrtnom ishodu

	Prosek	SD	Min	Max	Medijana	P25-P75
Teška sepsa (Sepsa 3)						
Preživeli	3,90	9,62	0	92	1	0-3
Umrli	5,15	10,47	0	92	1	0-7
Ukupno	4,55	10,08	0	92	1	0-5
Septični šok						
Preživeli	3,30	6,23	0	33	1	0-2,75
Umrli	5,36	8,47	0	43	1	0-8
Ukupno	4,64	7,79	0	43	1	0-7
Septični šok 3						
Preživeli	2,38	4,20	0	16	0,50	0-2,25
Umrli	5,22	7,64	0	34	1	0-8,50
Ukupno	4,35	6,86	0	34	1	0-7

SD- Standardna devijacija; Min-Najmanja vrednost; Max- Najveća vrednost; P25- 25-ti percentil; P75-75-ti percentil

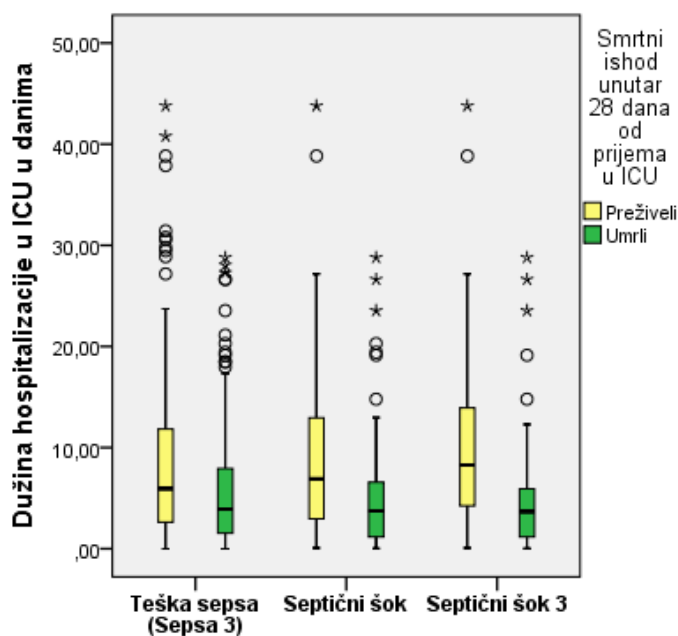
Rezultati Man-Vitnijevog U testa nisu pokazali statistički značajnu razliku u broju dana pre prijema u JIL u odnosu na smrtni ishod ($p > 0,05$) ni u jednoj grupi sepse.



Grafikon 4.6. Raspodela dana hospitalizacije pacijenata u drugoj ustanovi pre JIL-a u odnosu na mortalitet kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3) septičnim šokom i septičnim šokom 3

4.4.2. Dužina hospitalizacije u JIL-u

Na Grafikonu 4.7 je predstavljena raspodela vrednosti broja dana lečenja u JIL-u u odnosu na vrstu sepse i smrtni ishod unutar 28 dana.



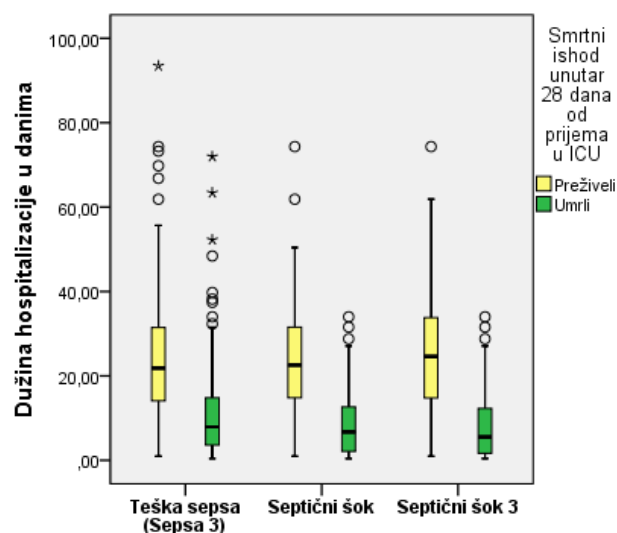
Grafikon 4.7. Raspodela broja dana lečenja u JIL-u u odnosu na vrstu sepse i smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL-u

Uočena je znatna pozitivna asimetrija (Grafikon 4.7) dana provedenih u JIL-u kod umrlih i preživelih pacijenata bez obzira na vrstu sepse. Ovo ukazuje na znatno veći broj pacijenata koji su u JIL proveli manji broj dana od prosečnih vrednosti za određene podgrupe, ali je veliki broj pacijenata čije je lečenje u JIL-u bilo netipično ili ekstremno dugo u odnosu na podgrupu kojoj su pripadali. U ukupnom uzorku, odnosno kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 broj dana provedenih u JIL-u je bio u intervalu od 0 do 43,79 dana. Broj dana kod umrlih pacijenata je bio od 0 do 28,79 dana. Medijana umrlih pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 je bila 3,92 dana (1,54-7,94), sa septičnim šokom 3,73 dana (1,17-6,64) i septičnim šokom 3 medijana je bila 3,67 dana (1,16-5,93). Kod preživelih pacijenata sa teškom sepsom medijana je bila 5,94 dana (1,54-7,94), sa septičnim šokom 6,90 dana (2,94-12,95), sa sepsom 3 medijana je iznosila 5,96 dana (2,65-11,83), a kod pacijenata sa septičnim šokom 3 vrednost medijane je bila 8,26 dana (4,08-14,08).

Preživeli pacijenti u teškoj sepsi ($Z=-2,534$; $p=0,011$), septičnom šoku ($Z=-2,862$; $p=0,004$), sepsi 3 ($Z=-2,585$; $p=0,010$) i septičnom šoku 3 ($Z=-3,503$; $p=0,000$) su statistički značajno duže bili u JIL-u u odnosu na umrle.

4.4.3. Ukupna dužina hospitalizacije

Raspodela ukupne dužine hospitalizacije u odnosu na vrstu sepse i smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL je predstavljen na Grafikonu 4.8.

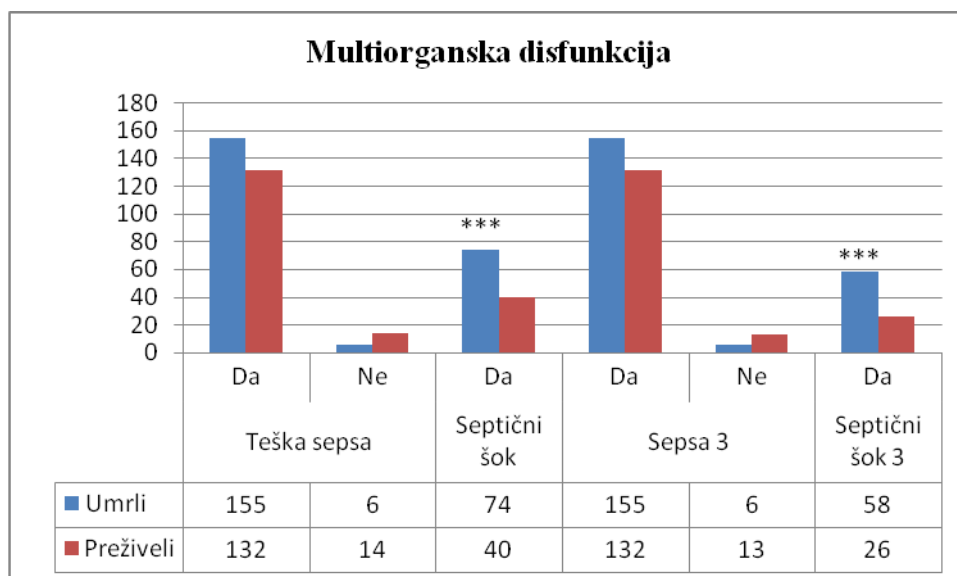


Grafikon 4.8. Raspodela dužine hospitalizacije u odnosu na vrstu sepsa i smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL

Znatna pozitivna asimetrija na Grafikonu 4.8 ukazuje na veći broj pacijenata sa kraćom hospitalizacijom od proseka u svim grupama sepsa bez obzira na mortalitet. U svim grupama sepsa kod preživelih i kod umrlih pacijenata je bilo pacijenata sa netipično većim brojem dana, a kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 jedan preživeli pacijent je bio ekstremno dugo hospitalizovan (93 dana), dok su u podgrupi umrlih bila 3 pacijenta (52, 63 i 72 dana). Preživeli pacijenti su imali dužu hospitalizaciju koja je prema rezultatima Man-Vitnijevog U testa statistički značajna kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 ($Z=-9,357$; $p=0,000$), septičkog šoka ($Z=-6,383$; $p=0,000$) i septičkog šoka 3 ($Z=-5,317$; $p=0,000$).

4.5. Težina stanja na prijemu

Sa multiorganskom disfunkcijom je bilo 287 (93,5%) pacijenata. Svi pacijenti sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 su imali multiorgansku disfunkciju. Od 20 pacijenata koji nisu imali multiorgansku disfunkciju umrlo je 6 (30%). Kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 koji su imali MODS je veća stopa umrlih (54%), dok je kod pacijenata bez MODS značajno veća stopa preživelih (70%). Kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 statistički značajno više je umrlih (Grafikon 4.9).



Grafikon 4.9. Multiorganska disfunkcija kod pacijenata sa teškom sepsom i septičnim šokom po staroj i novoj definiciji u odnosu na mortalitet

Kod pacijenata sa teškom sepsom i Sepsom 3 postojala je statistički značajna razlika između multiorganske disfunkcije i smrtnog ishoda ($\chi^2 = 4,321$; $df = 1$; $p = 0,032$).

4.6. Koncentracija laktata

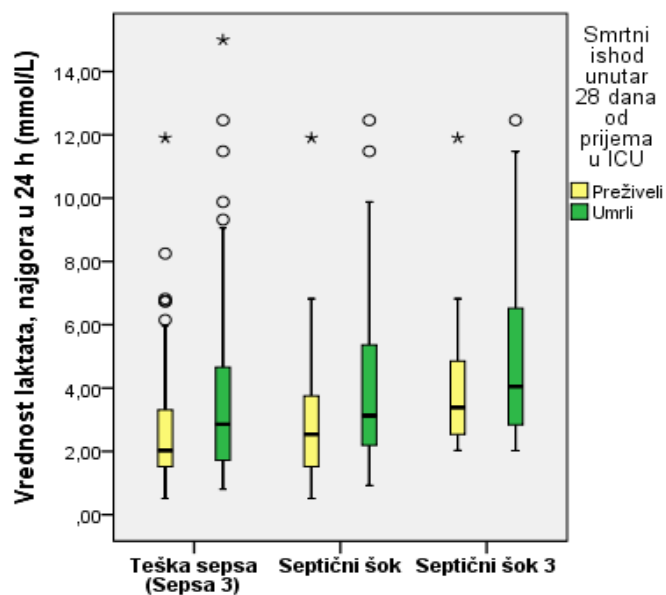
Prosečne vrednosti i raspodela najgorih vrednosti laktata u prvih 24 h kod pacijenata sa različitim vrstama sepse u odnosu na mortalitet u prvih 28 dana u JIL-u je predstavljena u Tabeli 4.4 i na Grafikonu 4.10.

Tabela 4.4. Najgore vrednosti koncentracija laktata (mmol/l) u prva 24 sata kod pacijenata sa različitim vrstama sepse u odnosu na mortalitet u prvih 28 dana u JIL

	Prosek	SD	Min	Max	Medijana	P25-P75
Teška sepsa (Sepsa 3) [N=307 (306)]						
Umrl	3,58	2,45	0,81	15,00	2,86	1,72-4,68
Preživeli	2,56	1,63	0,51	11,90	2,03	1,51-3,32
Ukupno	3,09	2,15	0,51	15,00	2,48	1,63-3,96
Septični šok (N=114)						
Umrl	4,16	2,68	0,92	12,46	3,13	2,16-3,32
Preživeli	3,05	2,14	0,51	11,90	2,54	1,51-3,84
Ukupno	3,77	2,55	0,51	12,46	3,03	1,86-4,75
Septični šok 3 (N=84)						
Umrl	4,88	2,59	2,02	12,46	4,05	2,83-6,68
Preživeli	3,99	2,1	2,03	11,90	3,39	2,54-4,92
Ukupno	4,60	2,47	2,02	12,46	3,66	2,73-5,84

SD- Standardna devijacija; Min-Najmanja vrednost; Max- Najveća vrednost; P25- 25-ti percentil; P75-75-ti percentil

Najgore vrednosti koncentracija laktata (mmol/l) u prva 24 sata kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 bile su u proseku 3,09 mmol/l i kretale su se u intervalu od 0,51 do 15 mmol/l. Pacijenti sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 su imali statistički značajno veću koncentraciju laktata 3,77 i 4,60 mmol/l u odnosu na tešku sepsu, odnosno sepsu 3. Prosečne vrednosti laktata su veće kod umrlih pacijenata unutar 28 dana od prijema u JIL, a visoke vrednosti standardnih devijacija ukazuju na veoma heterogenu raspodelu. Kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3, koncentracija laktata se kreće u veoma širokom dijapazonu od 0,81 do 15 mmol/l kod umrlih pacijenata i od 0,51 do 11,90 mmol/l kod preživelih. Značajna pozitivna asimetrija kod umrlih i kod preživelih pacijenata bez obzira na definiciju sepse ukazuje na veći broj pacijenata čija je najlošija koncentracija laktata niža od prosečne vrednosti. Kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 uočeno je devet pacijenata sa netipično visokim vrednostima i dva sa ekstremno visokim vrednostima. Netipične vrednosti su uočene i kod pacijenta sa septičnim šokom i septičnim šokom 3, kao i ekstremne vrednosti kod jednog pacijenta. Medijana kod umrlih pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 je bila 2,86 mmol/l sa interkvartalnim rasponom 2,96 (1,72-4,68 mmol/l), dok je kod preživelih pacijenata medijana iznosila 2,03 mmol/l sa manjim interkvartalnim rasponom 1,81 (1,51-3,32 mmol/l). Kod umrlih pacijenata sa septičnim šokom medijana je iznosila 3,13 mmol/l i 25% pacijenata je bilo sa koncentracijama laktata od 3,32 do 12,46 mmol/l, dok je kod preživelih pacijenata polovina imala vrednosti do 2,54 mmol/l, a četvrtina od 3,84 do 11,90 mmol/l. Kod umrlih pacijenata sa septičnim šokom 3 medijana serumskog laktata je iznosila 4,05 mmol/l, a 25% pacijenata je imalo vrednosti preko 6,68 mmol/l, dok je kod preživelih pacijenata medijana iznosila 3,39 mmol/l, a četvrtina je imala vrednosti 6,68 mmol/l (Tabela 4.4 i Grafikon 4.10).

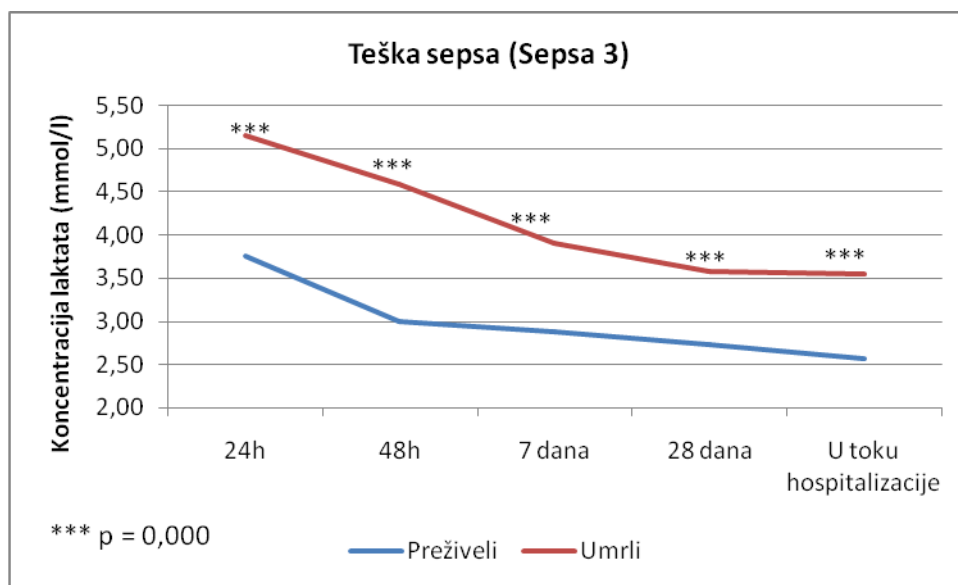


Grafikon 4.10. Raspodela vrednosti najgore koncentracije laktata u 24 h kod pacijenata sa različitim definicijama sepsa u odnosu na mortalitet

Koncentracije laktata kod umrlih pacijenata su statistički značajno veće kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 ($Z=-3,789$; $p=0,000$) i kod pacijenata sa septičnim šokom ($Z=-2,224$; $p=0,026$). Kod pacijenata sa septičnim šokom 3 koncentracija laktata je veća kod umrlih, ali razlika nije statistički značajna ($Z=-1,335$; $p=0,182$). Rezultati Man-Vitnijevog U testa takođe su pokazali statistički značajno veće koncentracije laktata kod pacijenata sa septičnim šokom 3 od koncentracije kod pacijenata sa septičnim šokom i teškom sepsom odnosno sepsom 3 u podgrupi umrlih i podgrupi preživelih.

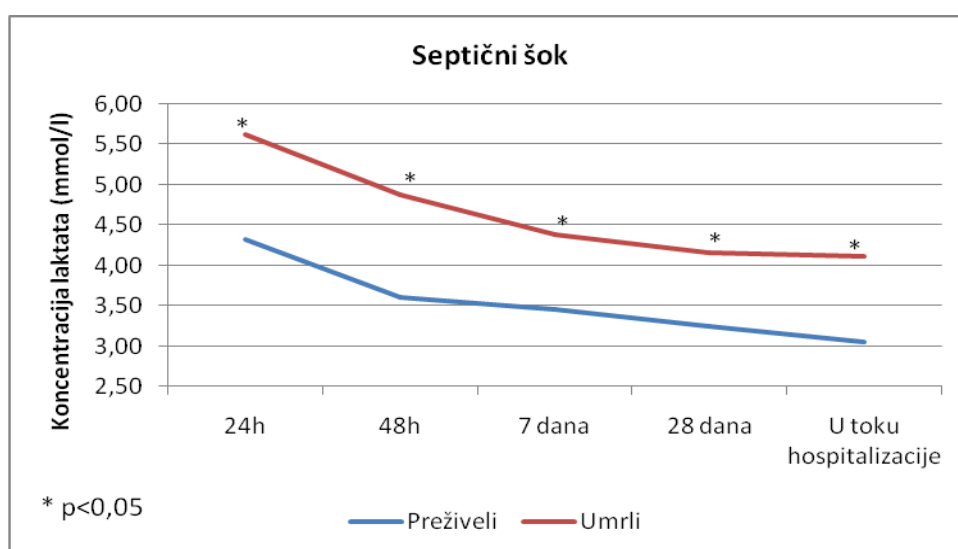
Kruskal-Valis test je pokazao statistički značajne razlike između seruma laktata teške sepsa odnosno sepsa 3, septičnog šoka i septičnog šoka 3 ($\chi^2 = 41,137$; $df = 2$; $p = 0,000$). Statistički značajno veća vrednost laktata je bila kod pacijenata sa septičnim šokom ($Z=-2,699$; $p=0,007$) i septičnim šokom 3 ($Z=-6,340$; $p=0,000$) u odnosu na pacijente sa teškom sepsom odnosno sepsom 3. Značajno veću prosečnu koncentraciju laktata su imali pacijenti sa septičnim šokom 3 u odnosu na septični šok ($Z=-3,162$; $p=0,002$).

Prosečne vrednosti laktata u prva 24 h kod preživelih i umrlih pacijenata tokom 24h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije predstavljene su na Grafikonima 4.11, 4.12 i 4.13 respektivno.

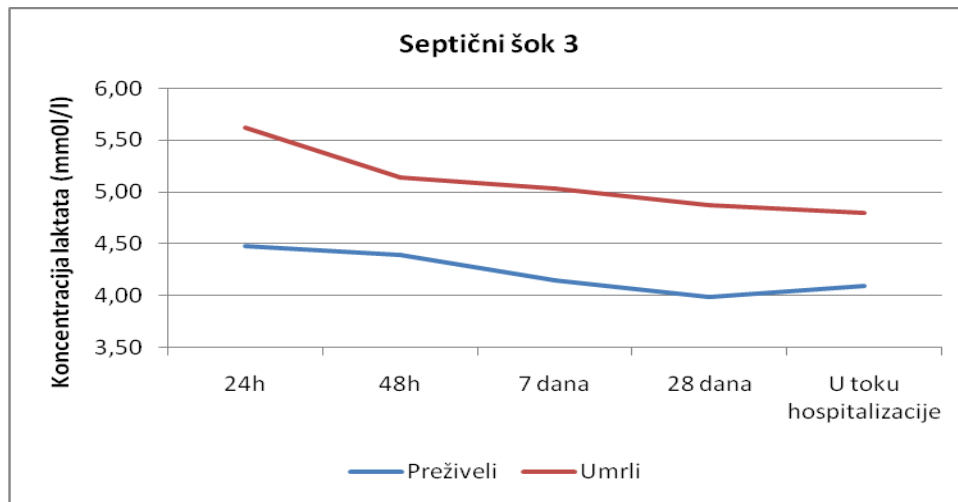


Grafikon 4.11. Prosečne vrednosti najgore koncentracije laktata u 24 h u odnosu na vreme smrtnog ishoda pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije

Statistički značajno veće prosečne vrednosti koncentracije laktata u svim posmatranim vremenima u odnosu na ishodi tokom hospitalizacije su imali umrli pacijenti sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 ($p < 0,001$) i septičnim šokom ($p < 0,05$). Sa Grafikona 4.11 i 4.12 se takođe uočava da su pacijenti koji su ranije umirali imalu veću maksimalnu koncentraciju laktata u prva 24h od prijema.



Grafikon 4.12. Prosečne vrednosti najgore koncentracije laktata u 24 h u odnosu na mortalitet pacijenata sa septičnim šokom u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije

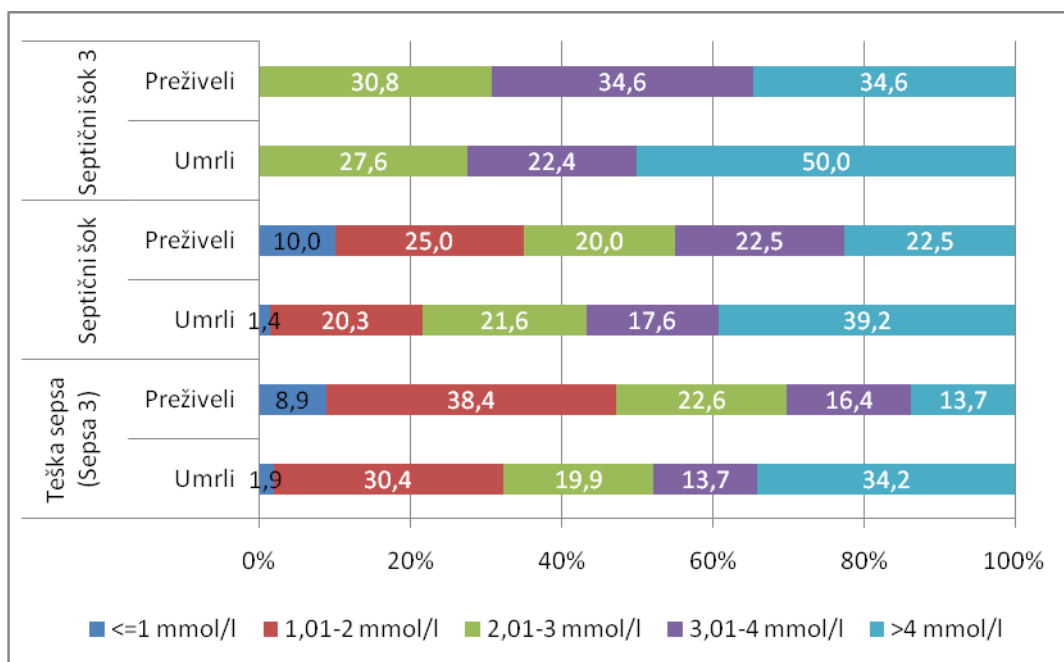


Grafikon 4.13. Prosečne vrednosti najgore koncentracije laktata u 24 h u odnosu na mortalitet pacijenata sa septičnim šokom 3 u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije

Prosečno veću koncentraciju laktata su imali umrli pacijenti od preživelih sa septičnim šokom 3, ali razlika nije bila statistički značajna (Grafikon 4.13).

Podelili smo pacijente na pet podgrupa u odnosu na koncentraciju laktata: ≤ 1 mmol/l; 1,01-2 mmol/l; 2,01-3 mmol/l; 3,01-4 mmol/l i >4 mmol/l.

Na Grafikonu 4.14 su predstavljeni procenti pacijenata sa koncentracijama laktata u podeljenim podgrupama u odnosu na mortalitet kod teške sepse odnosno sepse 3, septičnog šoka i septičnog šoka 3 tokom 28 dana u JIL.



Grafikon 4.14. Procenti pacijenata sa koncentracijama laktata u podeljenim podgrupama u odnosu na mortalitet kod teške sepsa odnosno sepsa 3, septičnog šoka i septičnog šoka 3 tokom 28 dana u JIL-u

Sa Grafikonu 4.14 se uočava da kod umrlih pacijenata najveći procenat je imao vrednosti laktata >4 mmol/l u svim grupama sepsi. Kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 više od trećine pacijenata (34,2%) je sa koncentracijom laktata >4 mmol/l, ali je skoro trećina pacijenata imala vrednost laktata <2,01 mmol/l. Skoro polovina preživelih pacijenata je imalo laktat <2,01mmol/l. Kod umrlih pacijenata sa teškom sepsom 39,2% je imalo laktat >4mmol/l. Svi pacijenti sa septičnim šokom 3 su imali laktat >2 mmol/l, a polovina umrlih je imala laktat >4 mmol/l.

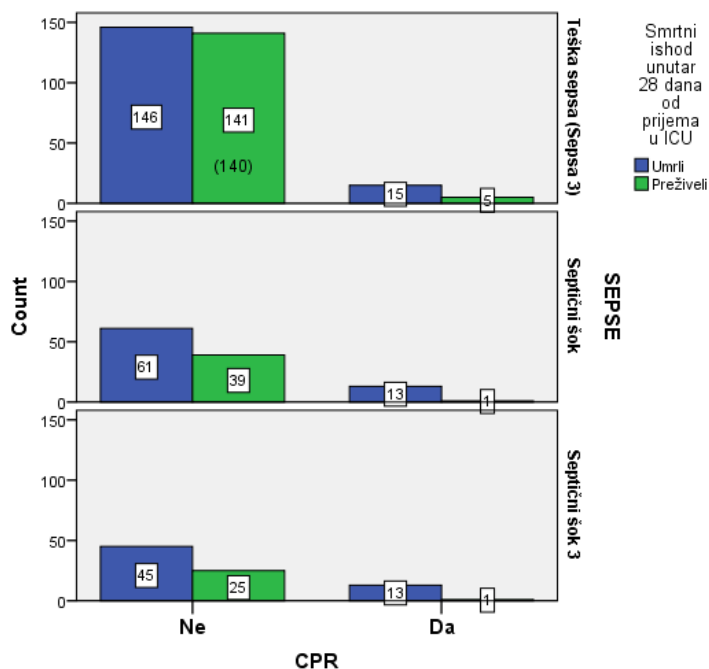
Kod podgrupe pacijenata sa koncentracijom laktata >4 mmol/l statistički značajno ($p < 0,001$) je više umrlih bez obzira na vrstu i definiciju sepsa.

Broj pacijenta po određenim kategorijama laktata se statistički značajno razlikovao po različitim definicijama sepsa ($\chi^2 = 51,815$; $df = 8$; $p = 0,000$).

Kod pacijenata po bilo kojoj definiciji sepsa statistički značajno ($p < 0,001$) više je umrlih sa koncentracijom laktata >4 mmol/l.

4.7. Srčani i/ili respiratorni zastoj unutar 24 h pre prijema u JIL

Na Grafikonu 4.15 je predstavljen broj pacijenata sa srčanim i/ili respiratornim zastojem unutar 24 h pre prijema u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3.

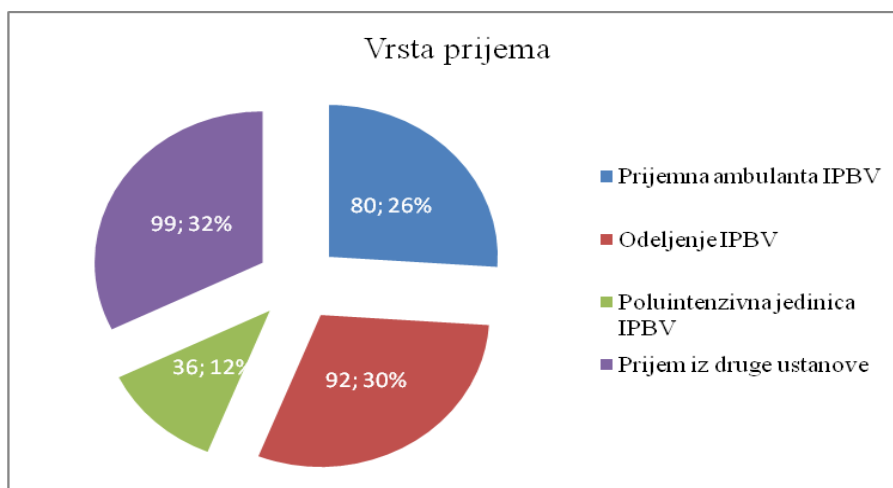


Grafikon 4.15. Broj pacijenata sa srčanim i/ili respiratornim zastojem unutar 24 h pre prijema u kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3

Srčani i/ili respiratorni zastoj unutar 24 h pre prijema u JIL je imalo 20 pacijenata (6,5%) pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 i po 14 sa septičnim šokom (13,4%) i septičnim šokom 3 (16,7%). Kod pacijenata u teškoj sepsi odnosno sepsi 3 koji su imali CPR u prethodna 24 h je preživelo 25%, sa septičnim šokom i 6,6% septičnim šokom 3 (Grafikon 4.15).

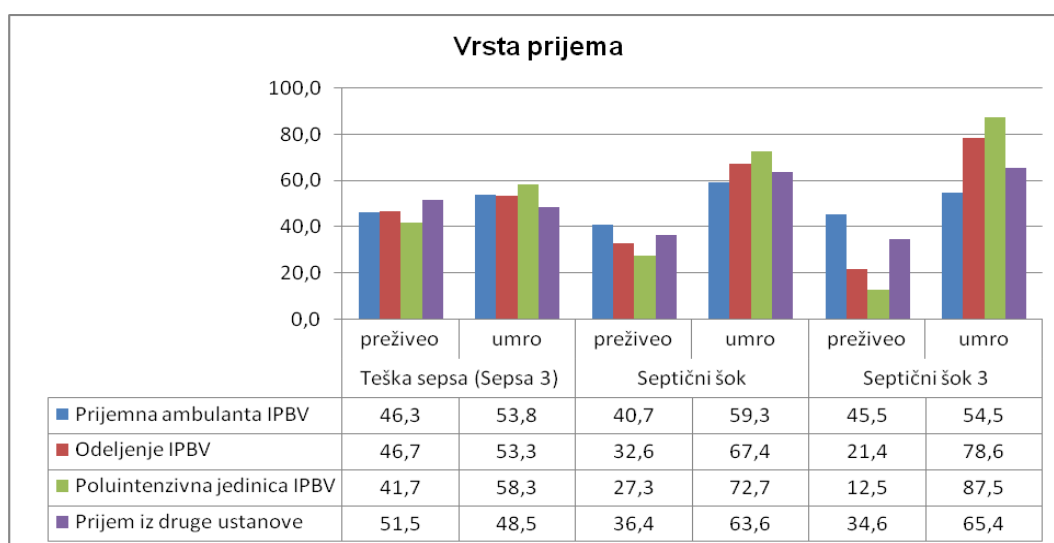
4.8. Vrsta prijema

Vrsta prijema pacijenata u ukupnom uzorku je predstavljena na Grafikonu 4.16, a procenat pacijenata u odnosu na vrstu prijema i vrstu sepse prema mortalitetu na Grafikonu 4.17.



Grafikon 4.16. Vrsta prijema pacijenata u ukupnom uzorku

Od 307 ispitanih pacijenata skoro jedna trećina (32%) u JIL je primljena iz druge ustanove. Sa odeljenja IPBV je primljeno 30%, pacijenata, a najmanje pacijenata 12% je primljeno iz Poluintenzivne jedinice IPBV (Grafikon 4.16).

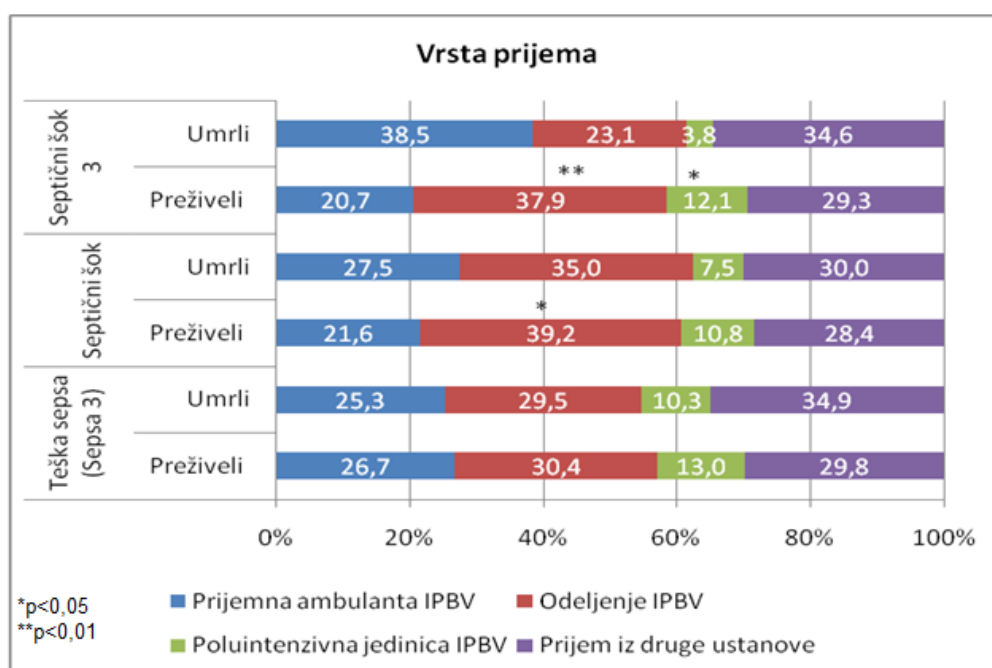


Grafikon 4.17. Vrsta prijema u odnosu na mortalitet i vrstu sepe

Najveća stopa smrtnog ishoda unutar 28 dana od prijema u JIL (Grafikon 4.17) bila je kod pacijenata koji su primljeni iz Poluintenzivne jedinice IPBV (58,3%), a najmanja (48,5%) kod pacijenata primljenih iz druge ustanove. Iz Prijemne ambulante IPBV i Odeljenja IPBV stopa smrtnosti je bila skoro jednaka (53,8 i 53,3% respektivno). Statistički značajno više umrlih pacijenata u odnosu na preživjele je bila kod pacijenata primljenim iz Poluintenzivne jedinice IPBV sa septičnim šokom ($\chi^2 = 5,233$; $df = 1$; $p = 0,022$) i septičnim šokom 3 ($\chi^2 =$

9,143; df = 1; p = 0,002). Kod pacijenata sa septičnim šokom 3 statistički značajno više je bilo više umrlih pacijenata primljenih sa odeljenja IPBV ($\chi^2 = 4,500$; df = 1; p = 0,034).

Najveći procenat pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 umrlih tokom 28 dana u JIL-u je primljen iz neke druge ustanove, a najmanji iz Poluintenzivne jedinice IPBV. Kod pacijenata sa septičnim šokom najveća stopa umrlih je bila kod pacijenata koji su primljeni sa odeljenja IPBV, a sa septičnim šokom 3 kod pacijenata koji su primljeni iz Prijemne ambulante IPBV (Grafikon 4.18).



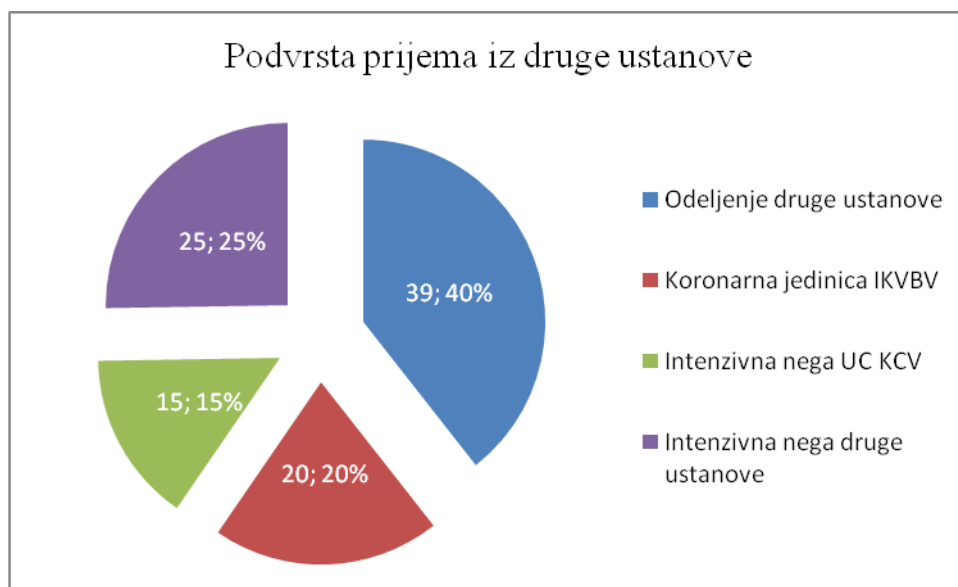
Grafikon 4.18. Procenat pacijenata u odnosu na vrstu prijema i vrstu sepse prema mortalitetu unutar 28 dana

4.8.1. Podvrsta prijema iz druge ustanove

Pacijenti koji su primljeni iz druge ustanove su podeljeni u dve podgrupe: jedna su pacijenti primljeni sa odeljenja druge ustanove, a druga podgrupa su pacijenti primljeni iz JIL-a druge ustanove (Koronarna jedinice IKVBV, Intenzivna nega UC KCV, Intenzivna nega druge ustanove).

Na Grafikonu 4.19 je predstavljena podvrsta prijema iz druge ustanove u ukupnom uzorku.

Od 99 pacijenata (Grafikon 4.19) koji su primljeni u JIL kao pacijenti iz druge ustanove najviše je primljeno sa bolničkog odeljenja druge ustanove 39 (40%), a najmanje iz Intenzivne nege UC KCV 15 (15%).



Grafikon 4.19. Podvrsta prijema iz druge ustanove u ukupnom uzorku

Podvrsta prijema iz druge ustanove prema vrstama sepse i smrtnom ishodu predstavljena je na Tabeli 4.5.

Kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 koji su primljeni sa odeljenja druge ustanove stopa preživljavanja je bila nešto veća (51,5%) od stope smrtnosti. Pacijenti primljeni iz Koronarne jedinice IKVBV (20,2%) su statistički značajno više umirali ($\chi^2 = 5,000$; $df = 1$; $p = 0,025$). Međutim veću stopu smrtnosti su imali pacijenti sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 (63,6% i 65,4% respektivno) sa statistički značajno više umrlih pacijenata iz Koronarne jedinice IKVBV i kod pacijenata sa septičnim šokom ($\chi^2 = 8,333$; $df = 1$; $p = 0,004$) i kod pacijenata sa septičnim šokom 3 ($\chi^2 = 4,500$; $df = 1$; $p = 0,034$). Iz Intenzivne nege UC KCV je bilo 15 pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, ali nijedan nije imao septični šok ili septični šok 3 u prva 24h od prijema u JIL IPBV (Tabela 4.5).

Iz Intenzivne nege UC KCV je bilo 15 pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, ali nijedan nije imao septični šok 3 (Tabela 4.5).

Tabela 4.5. Podvrsta prijema iz druge ustanove prema vrstama sepse i smrtnom ishodu

	Umrli		Preživeli		Ukupno		Značajnost [#]
	Broj	Procenat	Broj	Procenat	Broj	Procenat	
Teška sepsa (Sepsa 3)							
Odeljenje druge ustanove	18	37,5	21	41,2	39	39,4	0,631
Koronarna jedinica IKVBV	15	31,3	5	9,8	20	20,2	0,025
Intenzivna nega UC KCV	7	14,6	8	15,7	15	15,2	0,796
Intenzivna nega druge ustanove	8	16,7	17	33,3	25	25,3	0,072
Ukupno	48	100	51	100	99	100	0,763
Septični šok							
Odeljenje druge ustanove	9	42,9	8	66,7	17	51,5	0,808
Koronarna jedinica IKVBV	11	52,4	1	8,3	12	36,4	0,004
Intenzivna nega UC KCV	-	-	-	-	-	-	-
Intenzivna nega druge ustanove	1	4,8	3	25,0	4	12,1	0,317
Ukupno	21	100	12	100	33	100	0,117
Septični šok							
Odeljenje druge ustanove	9	52,9	5	55,6	14	53,8	0,285
Koronarna jedinica IKVBV	7	41,2	1	11,1	8	30,8	0,034
Intenzivna nega UC KCV	-	-	-	-	-	-	-
Intenzivna nega druge ustanove	1	5,9	3	33,3	4	15,4	0,317
Ukupno	17	100	9	100	26	100	0,117

[#] Hi-kvadrat test; Boldovane vrednosti su statistički značajne

Hi-kvadrat test nezavisnosti je pokazao statistički značajnu razliku između podvrste prijema i smrtnog ishoda kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 ($\chi^2 = 8,454$; $df = 3$; $p = 0,037$) i kod pacijenata sa septičnim šokom ($\chi^2 = 7,495$; $df = 2$; $p = 0,024$). Međutim, kod pacijenata sa septičnim šokom 3 nije bilo značajne razlike ($\chi^2 = 4,619$; $df = 2$; $p = 0,099$).

4.8.2. Vrsta prijema u odnosu na tip odeljenja

Mortalitet pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u odnosu na vrstu prijema iz Prijemne ambulante, sa odeljenja i iz bilo koje JIL predstavljen je u Tabeli 4.6.

Iz Tabele 4.6 uočavamo veću stopu umrlih u svim vrstama sepse bez obzira da li su pacijenti primljeni iz Prijemne ambulante, sa Odeljenja ili Intenzivne nege. Statistički značajno više umrlih je bilo kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 primljenim sa Odeljenja i iz Intenzivne nege, dok kod pacijenata primljenih iz Prijemne ambulante nije postignuta statistička značajnost. Nije postojala statistički značajna razlika u mortalitetu i vrsti prijema iz Prijemne ambulante odeljenja i JIL-a $p > 0,05$.

Tabela 4.6. Mortalitet pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u odnosu na vrstu prijema iz Prijemne ambulante odeljenja i JIL

	Teška sepsa (N=307)		Septični šok (N=114)		Sepsa 3 (N=306)		Septični šok 3 (N=84)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Prijemna ambulanta								
Umrli	43	53,8	16	59,3	43	54,4	12	54,5
Preživeli	37	46,3	11	40,7	36	45,6	10	45,5
Ukupno	80	100	27	100	79	100	22	100
Odeljenje								
Umrli [#]	67	51,1	38	63,3**	67	51,1	31	73,8***
Preživeli	64	48,9	22	36,7	64	48,9	11	26,2
Ukupno	131	100	60	100	131	100	42	100
Intenzivna nega								
Umrli [#]	51	53,1	20	74,1***	51	53,1	15	75,0***
Preživeli	45	46,9	7	25,9	45	46,9	5	25
Ukupno	96	100	27	100	96	100	20	100
Značajnost ^{&}	0,923		0,487		0,892		0,230	

[&] Hi-kvadrat test nezavisnosti; [#] Hi-kvadrat test u odnosu na mortalitet; N- broj; %- procenat; **p<0,01; ***p<0,001; ns- nema statističke značajnosti

4.9. SOFA skor

SOFA skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet predstavljen je u Tabeli 4.7, a raspodela vrednosti na slici 22.

SOFA skor se u ukupnom uzorku kretao u intervalu od 0 do 19 i u proseku je iznosio $7,47 \pm 3,27$. Kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 SOFA skor se kretao u intervalu od 5 do 19 i u proseku je iznosio $10,18 \pm 3,03$ i $10,65 \pm 3,08$ respektivno. Vrednost SOFA skora u proseku je bila veća kod umrlih pacijenata. Kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 SOFA indeks kod umrlih pacijenata u proseku iznosi $8,37 \pm 3,48$, a kod preživelih pacijenata $6,47 \pm 2,71$. Statistički značajno ($p < 0,01$) veće vrednosti su bile kod pacijenata sa septičnim šokom i kod umrlih $10,88 \pm 2,91$ i kod preživelih $8,92 \pm 2,91$ pacijenata. Najveće vrednosti SOFA skora su bile kod pacijenata sa septičnim šokom 3, ali se nisu statistički značajno razlikovale od vrednosti umrlih ($11,28 \pm 3,01$) i preživelih ($9,27 \pm 2,81$) pacijenata sa septičnim šokom. Na osnovu rezultata Man-Vitnijevog U testa uočene su statistički značajno veće vrednosti SOFA skora umrlih kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 ($Z = -5,074$; $p = 0,000$). Statistički značajno veće vrednosti umrlih pacijenata su uočene i kod pacijenata sa septičnim šokom ($Z = -3,407$; $p = 0,001$) i septičnim

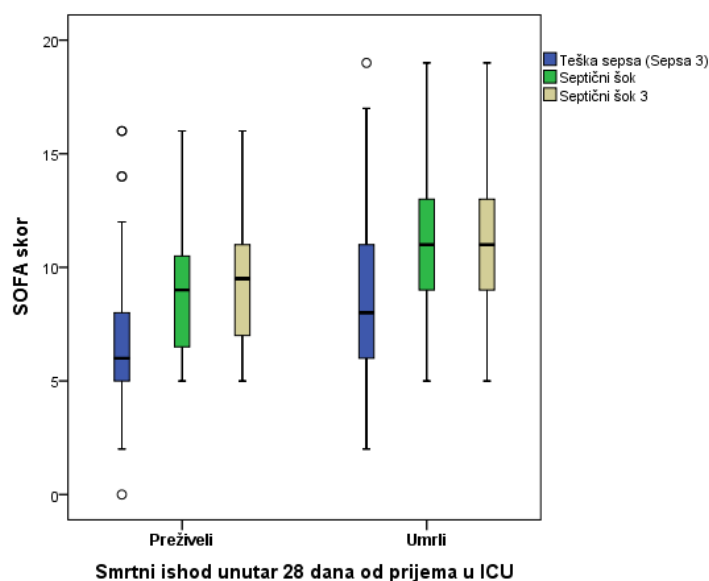
šokom 3 ($Z = -2,734$; $p = 0,006$). Polovina umrlih pacijenata u ukupnom uzorku imala SOFA skor do 8, a preživelih do 6. Kod umrlih pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 je iznosila 11, dok je kod preživelih bila 9 i 9,50 respektivno. Raspodela vrednosti SOFA skora se razlikovala u grupi preživelih od grupe umrlih pacijenata. Znatna pozitivna asimetrija u grupama umrlih i preživelih pacijenata ukazuje na veći broj pacijenata čije su vrednosti SOFA skora niže od prosečne vrednosti. U grupi preživelih pacijenata kod teške sepse odnosno sepse 3 jedan pacijent je imao netipično nisku vrednost SOFA scora 0, a po dva su imala netipično visoku vrednost za ovu grupu od 14 i 16, dok je u grupi umrlih pacijenata netipičnu vrednost SOFA skora je imao samo jedan pacijent 19 (Tabela 4.7, Grafikon 4.20).

Tabela 4.7. SOFA skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet

	Prosek	SD	Min	Max	Medijana	P25-P75	Značajnost [#]
Teška sepsa (Sepsa 3) [N=307 (306)]							
Umrli	8,37***	3,48	2	19	8	6,00-11,00	
Preživeli	6,47	2,71	0	16	6	5,00-8,00	
Ukupno	7,47	3,27	0	19	7	5,00-9,00	
Septični šok (N=114)							
Umrli	10,88**	2,91	5	19	11	9,00-13,00	b/a***
Preživeli	8,93	2,84	5	16	9	6,25-10,75	b/a***
Ukupno	10,19	3,02	5	19	10	8,00-12,00	b/a***
Septični šok 3 (N=84)							
Umrli	11,28**	3,01	5	19	11	9,00-13,25	c/a***
Preživeli	9,27	2,81	5	16	9,5	7,00-11,00	c/a***
Ukupno	10,65	3,07	5	19	10	5,00-9,00	c/a***

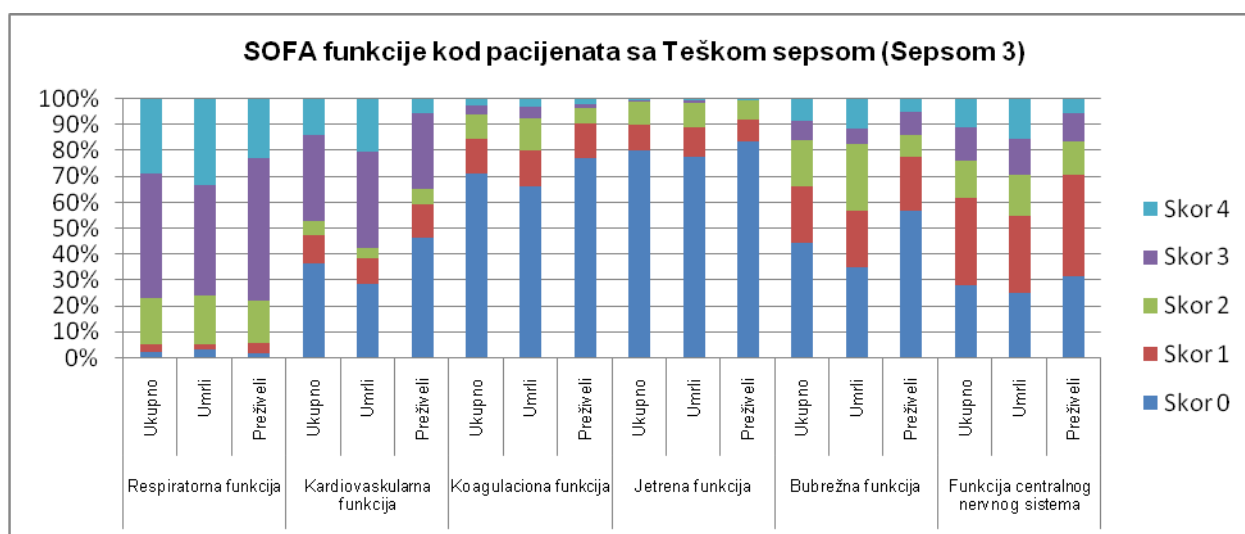
Man-Vitnijev U test; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; SD- Standardna devijacija; Min-Najmanja vrednost; Max- Najveća vrednost; P25- 25-ti percentile; P75-75-ti percentil

Statistički značajno veće vrednosti SOFA skora su bile kod pacijenata sa septičnim šokom ($Z = -7,584$; $p = 0,000$) i septičnim šokom 3 ($Z = -7,586$; $p = 0,000$) u odnosu na pacijente sa teškom sepsom odnosno sepsom 3.

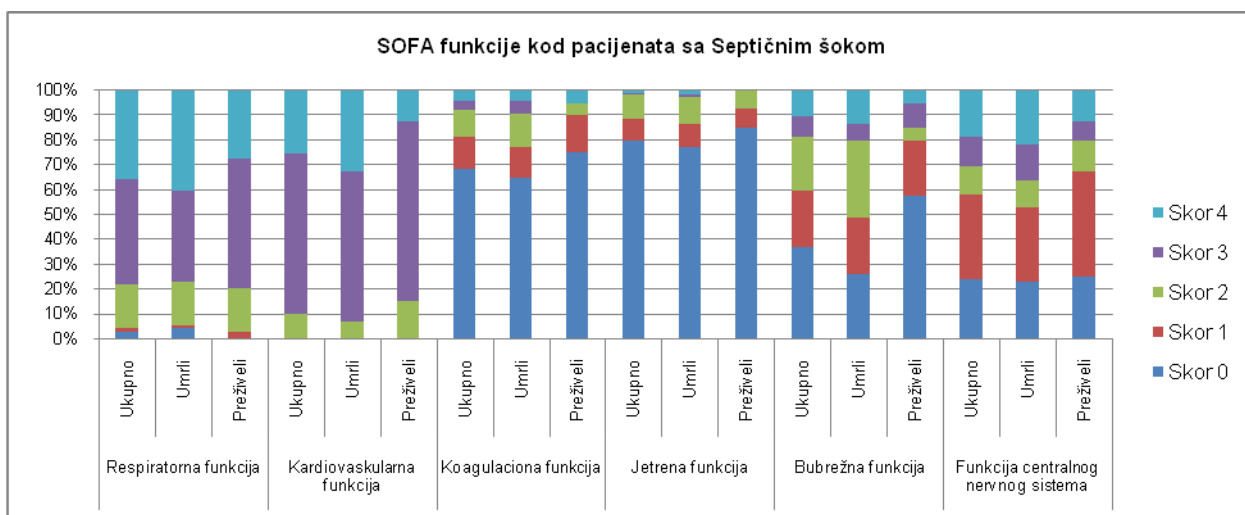


Grafikon 4.20. Raspodela vrednosti SOFA skora kod pacijenata sa teškom sepsom, sepsom 3, septičnim šokom i septičnim šokom 3 u odnosu na smrtni ishod u toku 28 dana od prijema u JIL

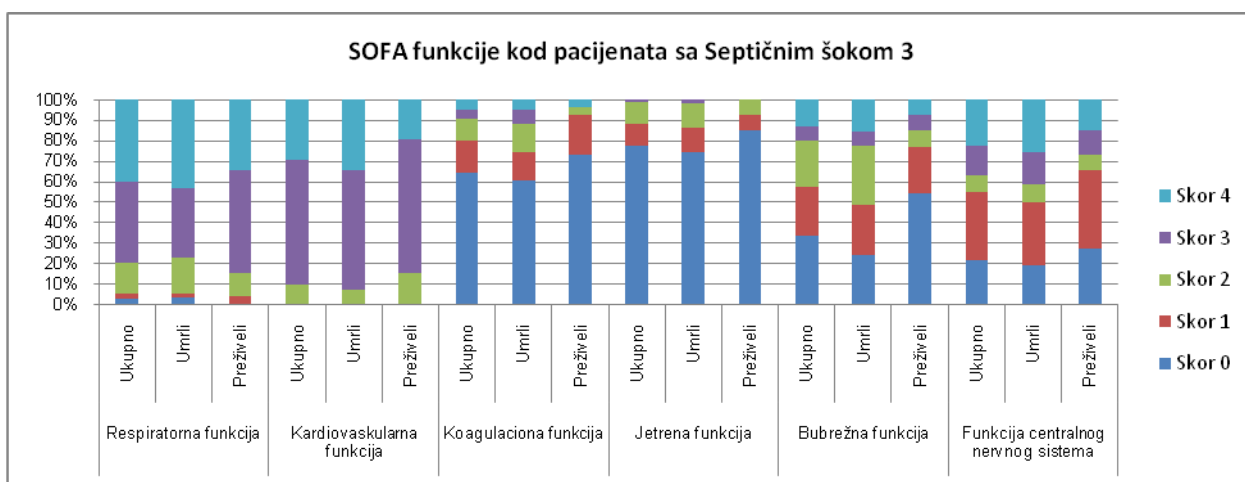
Komponente SOFA skora prema organskim funkcijama u odnosu na 28-dnevni mortalitet kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3, septičnim šokom i septičnim šokom 3 predstavljene su na Grafikonima 4.21, 4.22 i 4.23.



Grafikon 4.21. Komponente SOFA skora prema organskim funkcijama u odnosu na 28-dnevni mortaliteta kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3



Grafikon 4.22. Komponente SOFA skora prema organskim funkcijama u odnosu na 28-dnevni mortaliteta kod pacijenata sa septičnim šokom



Grafikon 4.23. Komponente SOFA skora prema organskim funkcijama u odnosu na 28-dnevni mortaliteta kod pacijenata sa septičnim šokom 3

Statistički značajno najviše pacijenata ima SOFA skor 0 kod koagulacione i jetrene funkcije, bez obzira na vrstu sepse i mortalitet, dok skor 3 i skor 4 dominiraju kod respiratorne i kardiovaskularne funkcije. Skor 1 prevladava u funkciji centralnog nervnog sistema, a skor 2 se najviše javlja u bubrežnoj funkciji (Grafikoni 4.21, 4.22 i 4.23).

4.10. APACHE II skor

APACHE II skor se kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 kretao u intervalu od 3 do 47 u ukupnom uzorku i u proseku je iznosio $21,81 \pm 7,59$. Kod pacijenata sa septičnim šokom se kretao u intervalu od 10 do 47 sa prosekom od $24,92 \pm 7,52$, a najveću

prosečnu vrednost $26,21 \pm 7,68$ su imali pacijenti sa septičnim šokom 3 u intervalu d 12 do 47.

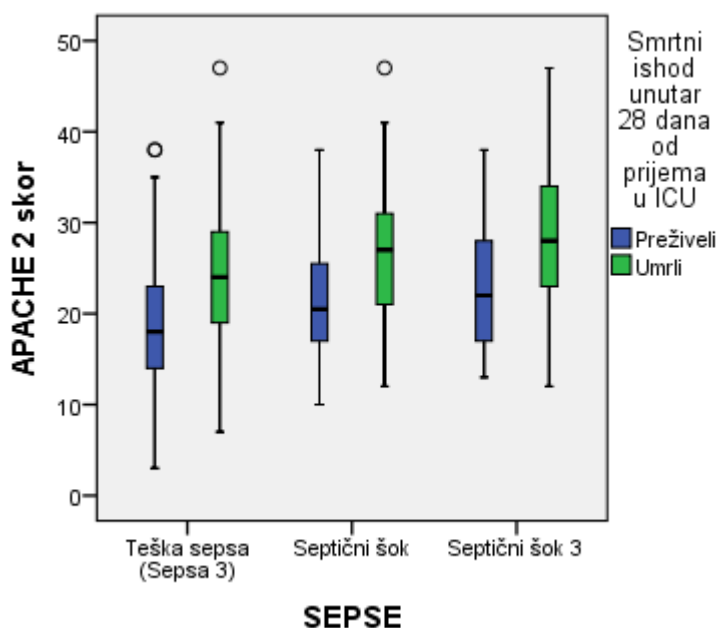
Rezultati Man-Vitnijevog testa su pokazali statistički značajno veće vrednosti APACHE II skora kod pacijenata sa septičnim šokom ($Z=-3,592$; $p=0,000$) i sa septičnim šokom 3 ($Z=-4,425$; $p=0,000$) u odnosu na pacijente sa teškom sepsom odnosno sepsom 3.

APACHE II skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u odnosu na mortalitet tokom 28 dana od prijema u JIL i u ukupnom uzorku je predstavljen u Tabeli 4.8, a raspodela vrednosti na Grafikonu 4.24.

Tabela 4.8. APACHE II skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet

	Prosek [#]	SD	Min	Max	Medijana	P25-P75	Značajnost [#]
Teška sepsa (Sepsa 3) ^a [N=307 (306)]							
Umrli	24,27***	7,44	7	47	24	19-29	
Preživeli	19,09	6,79	3	38	18	14-23,25	
Ukupno	21,81	7,59	3	47	21	16-27	
Septični šok ^b (N=114)							
Umrli	26,72***	7,42	12	47	27	21-31	b/a*
Preživeli	21,6	6,56	10	38	20,5	17-27,75	b/a*
Ukupno	24,92	7,52	10	47	24	19-30	b/a***
Septični šok 3 ^c (N=84)							
Umrli	27,57**	7,74	12	47	28	18-27	c/a**
Preživeli	23,19	6,74	13	38	22	14-22	c/a**
Ukupno	26,21	7,68	12	47	26	20-31	c/a***

Man-Vitnijev U test; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; SD- Standardna devijacija; Min-Najmanja vrednost; Max- Najveća vrednost; P25- 25-ti percentile; P75-75-ti percentil



Grafikon 4.24. APACHE II skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet

Vrednosti APACHE II skora kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 kretale su se u intervalu od 3 do 47 i u proseku su iznosile $21,81 \pm 7,59$. Kod pacijenata sa septičnim šokom prosečne vrednosti ($24,92 \pm 7,52$) su statistički značajno veće ($p < 0,001$) od vrednosti teške sepse i kretale su se u intervalu od 10 do 47. Najveće prosečne vrednosti $26,21 \pm 7,68$ APACHE II skora su imali pacijenti sa septičnim šokom 3. Statistički značajno veće vrednosti su imali umrli pacijenti sa teškom sepsom od preživelih ($Z = -6,067$; $p = 0,000$). Kod umrlih pacijenata vrednosti su se kretale u intervalu od 7 do 47, a kod preživelih od 3 do 38. Polovina umrlih pacijenata je imala vrednosti do 24, dok je četvrtina imala APACHE II preko 29. Kod preživelih pacijenata četvrtina pacijenata je imala vrednost APACHE II od 3 do 14, dok je medijana iznosila 18. Kod pacijenata sa septičnim šokom uočavaju se statistički značajno ($p < 0,05$) veće vrednosti i kod preživelih $21,60 \pm 6,56$ i kod umrlih $26,72 \pm 7,42$ pacijenata od pacijenata sa teškom sepsom. Najveće prosečne vrednosti APACHE II su imali pacijenti sa septičnim šokom 3 ($23,19 \pm 6,74$ kod preživelih i $27,67 \pm 7,74$ kod umrlih pacijenata), ali razlika u odnosu na pacijente sa septičnim šokom nije bila statistički značajna ($p > 0,05$), Preživeli pacijenti su imali statistički značajno niže vrednosti APACHE II skora kod pacijenata sa septičnim šokom ($Z = -3,555$; $p = 0,000$) i septičnim šokom 3 ($Z = -2,485$; $p = 0,013$). Pozitivna asimetrija raspodele vrednosti APACHE II skora u svim vrstama sepse bez obzira na mortalitet ukazuje na veći broj pacijenata čije su vrednosti APACHE II skora veće od proseka. Netipično visoku vrednost u ukupnom uzorku su imala 2 pacijenta 38 u

podgrupi preživelih i 47 u podgrupi umrlih, a u septičnom šoku jedan umrli 47 (Tabela 4.8 i Grafikon 4.24).

U Tabeli 4.9 je predstavljena prosečna vrednost APACHE II skora kod pacijenata koji su primljeni iz druge ustanove po smrtnom ishodu u okviru 28 dana.

Kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 najveća prosečna vrednost APACHE II skora je bila kod pacijenata koji su primljeni iz Koronarne jedinice IKVBV ($23,60 \pm 8,20$), a najniža kod pacijenata primljenih iz Intenzivne nege UC KCV ($17,07 \pm 7,71$) (Tabela 4.9).

Kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 najveća prosečna vrednost APACHE II skora je bila kod pacijenata koji su primljeni iz Koronarne jedinice IKVBV ($23,60 \pm 8,20$), a najniža kod pacijenata primljenih iz Intenzivne nege UC KCV ($17,07 \pm 7,71$) (Tabela 4.9).

Tabela 4.9. APACHE II skor kod pacijenata koji su primljeni iz druge ustanove po smrtnom ishodu u okviru 28 dana

	Umro			Preživeo					
	Broj	Prosek	SD	Broj	Prosek	SD	Broj	Prosek	SD
Teška sepsa (Sepsa 3)									
Prijem iz druge ustanove	18	24,67	7,71	21	16,43	6,37	39	20,23	8,08
Koronarna jedinica IKVBV	15	27,13	6,05	5	13,00	2,12	20	23,60	8,20
Intenzivna nega UC KCV	7	18,43	8,75	8	15,88	7,06	15	17,07	7,71
Intenzivna nega druge ustanove	8	27,63	4,44	17	18,35	6,02	25	21,32	7,03
Septični šok									
Prijem iz druge ustanove	9	28,33		8	16,63	5,21	17	22,82	8,49
Koronarna jedinica IKVBV	11	29,09		1	16,00		12	28,00	6,61
Intenzivna nega UC KCV									
Intenzivna nega druge ustanove	1	31,00		3	25,33	8,08	4	26,75	7,18
Septični šok 3									
Prijem iz druge ustanove	9	28,33	6,93	5	17,60	4,45	14	24,50	8,01
Koronarna jedinica IKVBV	7	30,00	6,08	1	16,00		8	28,25	7,50
Intenzivna nega UC KCV									
Intenzivna nega druge ustanove	1	31,00		3	25,33	8,08	4	26,75	7,18

4.11. Čarlsonov indeks komorbiditeta

Prosečne vrednosti Čarlsonovog indeksa komorbiditeta (*Charlson comorbidity index* - CCI) CCI indeksa kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 su bile $3,77 \pm 2,35$, kod pacijenata sa septičnim šokom $4,11 \pm 2,32$, a sa septičnim šokom 3 prosečne vrednosti su bile najveće $4,11 \pm 2,32$. U svim grupama sepsi CCI se kretao u intervalu od 0 do 10.

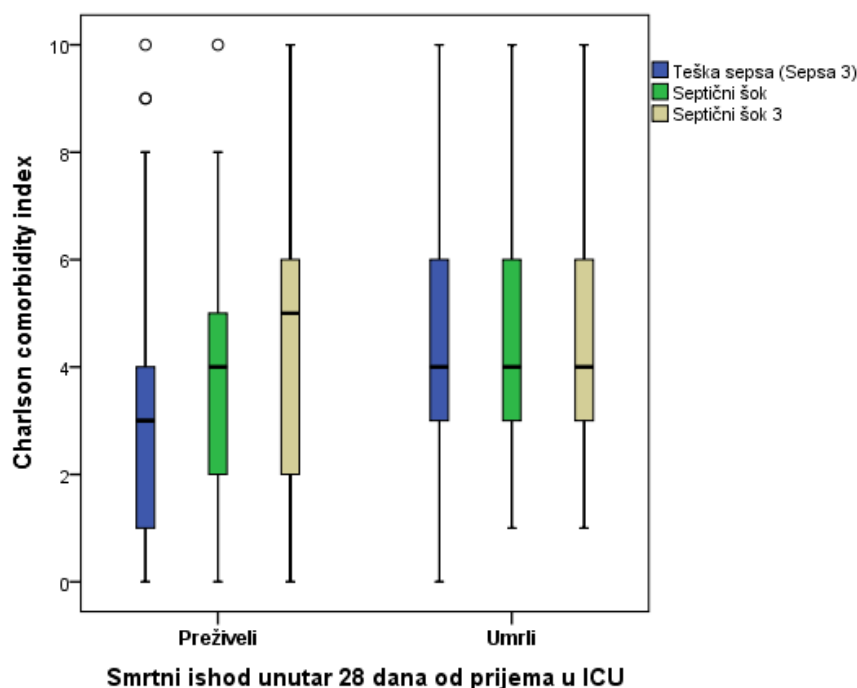
U Tabeli 4.10 su date deskriptivne vrednosti za CCI kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet, a na Grafikonu 4.25 su date raspodele vrednosti.

Vrednosti CCI su bile u intervalu od 0 do 10, a medijana 4,00 bez obzira na vrstu sepse. Najniže prosečne vrednosti $3,77 \pm 2,35$ su bile kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, dok su najveće vrednosti $4,31 \pm 2,33$ CCI imali pacijenti sa septičnim šokom 3. Veće vrednosti CCI kod umrlih pacijenata u grupama pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 i septičnog šoka, dok je u grupi pacijenata sa septičnim šokom 3 CCI bio veći kod preživelih pacijenata. Medijana kod umrlih pacijenata je bila 4,00 bez obzira na vrstu sepse, dok je kod preživelih pacijenata medijana bila 3,00 u teškoj sepsi odnosno 4,00 u sepsi 3 i 5,00 u septičnom šoku 3. Samo kod preživelih pacijenata sa septičnim šokom 3 raspodela vrednosti je bila blago negativno asimetrična, što znači da je bilo nešto više pacijenata sa vrednostima iznad proseka, u svim ostalim slučajevima raspodela je bila pozitivna, odnosno bilo je više pacijenata sa vrednostima ispod proseka. Samo je kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 postojala statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ($Z=-5,157$, $p=0,000$) (Tabela 4.10 i Grafikon 4.25).

Tabela 4.10. CCI skor kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet

	Prosek‡	SD	Min	Max	Medijana	P25-P75	Značajnost#
Teška sepsa (Sepsa 3) ^a [N=307 (306)]							
Umrli	4,42***	2,26	0	10	4	3,00-6,00	
Preživeli	3,05	2,27	0	10	3	1,00-4,00	
Ukupno	3,77	2,35	0	10	4	2,00-5,00	
Septični šok ^b (N=114)							
Umrli	4,3	2,29	1	10	4	3,00-6,00	
Preživeli	3,78	2,38	0	10	4	2,00-5,00	
Ukupno	4,11	2,32	0	10	4	2,00-6,00	
Septični šok 3 ^c (N=84)							
Umrli	4,24	2,29	1	10	4	2,75-6,00	
Preživeli	4,46	2,47	0	10	5	2,00-6,00	c/a**
Ukupno	4,31	2,33	0	10	4	2,25-6,00	

ŠapiroVitnijev U test; ‡ Man-Vitnijev U test; ** p<0,01; ***p<0,001; SD- Standardna devijacija; Min- Najmanja vrednost; Max- Najveća vrednost; P25- 25-ti percentile; P75-75-ti percentil



Grafikon 4.25. Raspodela vrednosti CCI kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 u toku 28 dana od prijema u JIL u odnosu na mortalitet

Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3) u odnosu na smrtni ishod dati su u Tabeli 4.11.

Kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 u okviru parametra Čarlson indeksa istu stopu smrtnosti sa preživelim su imali pacijenti sa bolešću vezivnog tkiva, demencije i limfomom. Statistički značajno veću stopu umrlih pacijenata unutar 28 dana su imali pacijenti starosti ≥ 65 godina ($p < 0,01$), pacijenata sa kongestivnom srčanom bolesti ($p < 0,01$), bolesti pluća ($p < 0,05$) i onih koji su imali maligni tumor unutar 5 godina ($p < 0,05$). Veću stopu smrtnosti su imali pacijenti sa ostalim komorbiditetima (Tabela 4.11).

Tabela 4.11. Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3) u odnosu na smrtni ishod

	Umrli		Preživeli		Ukupno		Značajnost
	n	% [†]	n	% [†]	n	% [‡]	
Starost ≥ 65 godina	89	62,2	54	37,8	143	46,6	0,003
AIDS	3	75,0	1	25,0	4	1,3	0,317
Cerebrovaskularna bolest	12	52,2	11	48,0	23	7,5	0,835
Kongestivna srčana bolest	50	69,4	22	30,6	72	23,5	0,001
Bolest vezivnog tkiva	7	50,0	7	50,0	14	4,6	1,000
Demencija	4	50,0	4	50,0	8	2,6	1,000
Hemiplegija	5	71,4	2	28,6	7	2,3	0,257
Leukemija/Mijelom	12	70,6	5	29,4	17	5,5	0,090
Limfom	2	50,0	2	50,0	4	1,3	1,000
Infarkt miokarda	11	55,0	9	45,0	20	6,5	0,655
Periferna vaskularna bolest	7	58,3	5	41,7	12	3,9	0,564
Metastatski tumor	2	100	-	-	2	0,7	-
Diabetes mellitus	37	58,7	26	41,3	63	20,5	0,166
Bolest jetre	10	55,6	8	44,4	18	5,9	0,637
Bolest pluća	45	61,6	28	38,4	73	23,8	0,047
Bolest bubrega	5	62,5	3	37,5	8	2,6	0,480
Maligni tumor unutar 5 godina	19	70,4	8	29,6	27	8,8	0,034

[†] Procenat u odnosu na mortalitet; [‡] Procenat u odnosu na ukupan uzorak; AIDS- sindrom stečene imunodeficijencije; Boldovane vrednosti su statistički značajne

Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa septičnim šokom u odnosu na smrtni ishod dati su u Tabeli 4.12.

U okviru parametra Čarlson indeksa kod pacijenata sa septičnim šokom istu stopu smrtnosti sa preživelim su imali pacijenti sa demencijom i infarktom miokarda. Statistički značajno veću stopu umrlih pacijenata unutar 28 dana su imali pacijenti starosti ≥ 65 godina ($p < 0,01$), pacijenata sa kongestivnom srčanom bolesti ($p < 0,001$) i bolesti pluća ($p < 0,01$). Kod pacijenata sa AIDS-om, hemiplegijom i limfomom nije bilo umrlih, a kod metastatskog

tumora i bolesti bubrega nije bilo preživelih. Veću stopu smrtnosti su imali pacijenti sa ostalim komorbiditetima (Tabela 4.12).

Tabela 4.12. Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa septičnim šokom u odnosu na smrtni ishod

	Umrli		Preživeli		Ukupno		Značajnost
	n	% [†]	n	% [†]	n	% [‡]	
Starost ≥65 godina	39	68,4	18	31,6	57	50,0	**
AIDS	-	-	2	100	2	1,8	
Cerebrovaskularna bolest	6	60,0	4	40,0	10	8,8	
Kongestivna srčana bolest	27	73	10	27	37	32,5	**
Bolest vezivnog tkiva	2	66,7	1	33,3	3	2,6	
Demencija	1	50,0	1	50,0	2	1,8	
Hemiplegija	-	-	1	100	1	0,9	
Leukemija/Mijelom	6	66,7	3	33,3	9	7,9	
Limfom	-	-	1	100	1	0,9	
Infarkt miokarda	5	50,0	5	50,0	10	8,8	
Periferna vaskularna bolest	2	66,7	1	33,3	3	2,6	
Matastatski tumor	1	100	-	-	1	0,9	
Diabetes mellitus	16	61,5	10	38,5	26	22,8	
Bolest jetre	6	60,0	4	40,0	10	8,8	
Bolest pluća	21	72,4	8	27,6	29	25,4	**
Bolest bubrega	2	100	-	-	2	1,8	
Maligni tumor unutar 5 godina	7	70,0	3	30,0	10	8,8	

[†] Procenat u odnosu na mortalitet; [‡] Procenat u odnosu na ukupan uzorak; AIDS- sindrom stečene imunodeficijencije; **p<0,01

Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa septičnim šokom 3 u odnosu na smrtni ishod dati su u Tabeli 4.13.

Kod pacijenata sa septičnim šokom 3 u okviru parametra Čarlson indeksa istu stopu smrtnosti sa preživelim su imali pacijenti sa Cerebrovaskularnom bolešću. Statistički značajno veću stopu umrlih pacijenata unutar 28 dana su imali pacijenti starosti ≥65 godina (p<0,01) i pacijenati sa kongestivnom srčanom bolesti (p<0,01). Nije bilo pacijenata sa cerebrovaskularnom bolešću, a sa AIDS-om, demencijom, hemiplegijom i limfomom nije bilo umrlih pacijenata i sa bolesti bubrega preživelih. Veću stopu smrtnosti su imali pacijenti sa ostalim komorbiditetima izuzev pacijenata sa infarktom miokarda (Tabela 4.13)

Tabela 4.13. Parametri Čarlson indeksa komorbiditeta kod pacijenata sa septičnim šokom 3 u odnosu na smrtni ishod

	Umrli		Preživeli		Ukupno		Značajnost
	n	% [†]	n	% [†]	n	% [‡]	
Starost ≥65 godina	30	69,8	13	30,2	43	51,2	**
AIDS	-	-	2	100	2	2,4	
Cerebrovaskularna bolest	4	50,0	4	50,0	8	9,5	
Kongestivna srčana bolest	20	74,1	7	25,9	27	32,1	**
Bolest vezivnog tkiva	2	66,7	1	33,3	3	3,6	
Demencija	-	-	1	100	1	1,2	
Hemiplegija	-	-	1	100	1	1,2	
Leukemija/Mijelom	6	66,7	3	33,3	9	10,7	
Limfom	-	-	1	100	1	1,2	
Infarkt miokarda	3	37,5	5	62,5	8	9,5	
Periferna vaskularna bolest	2	66,7	1	33,3	3	3,6	
Cerebrovaskularna bolest	-	-	-	-	-	-	
Diabetes mellitus	12	60,0	8	40,0	20	23,8	
Bolest jetre	5	62,5	3	37,5	8	9,5	
Bolest pluća	15	83,3	3	16,7	18	21,4	
Bolest bubrega	1	100	-	-	1	1,2	
Maligni tumor unutar 5 godina	7	70,0	3	30,0	10	11,9	

[†] Procenat u odnosu na mortalitet; [‡] Procenat u odnosu na ukupan uzorak; AIDS-sindrom stečene imunodeficijencije; **p<0,01

4.12. Model

Kreiranje Modela za procenu mortaliteta – binarna logistička regresija

Model za procenu smrtnog ishoda kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno Sepsom 3 i pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 tokom 28 dana od prijema u JIL kreiran je pomoću univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije. Statistički značajni prediktori univarijantne logističke regresije su ubačeni u multivarijantnu logističku regresiju. Krajnji model sadrži prediktore čija je statistička značajnost p<0,05. Inicijalno su korišteni sledeći potencijalni prediktori smrtnog ishoda: starost pacijenata, najgora koncentracija laktata u 24 h, SOFA skor, APACHE II skor, Čarlsonov indeks komorbiditeta, broj dana hospitalizacije pre prijema u JIL i vrsta prijema.

Univarijantna binarna regresivna analize uticaja demografskih i kliničkih faktora na smrtni ishod tokom 28 dana u JIL-u kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3 predstavljena je u Tabeli 4.14.

Tabela 4.14. Univarijantna binarna regresivna analize uticaja demografskih i kliničkih faktora na smrtni ishod tokom 28 dana u JIL-u kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), septičnim šokom i septičnim šokom 3

	B	Wald	p	KŠ (95% IP za KŠ)	Bootstrap (1000)		
					Bias	p	95% IP
Teška sepsa i Sepsa 3							
Pol (M)	-0,123	0,282	0,595	0,884 (0,562-1,392)	0,020	0,582	-0,571-0,382
Starost	0,042	20,693	0,000	1,043 (1,024-1,061)	0,001	0,001	0,025- 0,061
Laktat (mmol/l)	0,258	15,245	0,000	1,294 (1,137-1,473)	0,005	0,001	0,127-0,412
SOFA skor	0,198	23,499	0,000	1,219 (1,125-1,321)	0,003	0,001	0,121-0,290
APACHE II skor	0,102	32,166	0,000	1,108 (1,069-1,148)	0,002	0,001	0,068 -0,144
CCI indeks	0,271	24,331	0,000	1,311 (1,177-1,460)	0,003	0,001	0,164-0,389
Hospitalizacija pre JIL	0,013	1,128	0,288	1,013 (0,989-1,038)	0,004	0,361	-0,009-0,061
Vrsta prijema	-0,062	0,421	0,516	0,940 (0,778-1,134)	0,000	1,134	-0,379-0,126
Septični šok							
Pol (M)	-0,188	0,223	0,636	0,828 (0,379-1,809)	-0,002	0,623	-0,992-0,666
Starost	0,020	1,537	0,215	1,020 (0,989-1,052)	0,001	0,180	-0,008-0,054
Laktat (mmol/l)	0,205	4,609	0,032	1,227 (1,018-1,479)	0,017	0,043	0,025-0,464
SOFA skor	0,250	9,997	0,002	1,283 (1,099-1,498)	0,011	0,003	0,114-0,448
APACHE II skor	0,106	10,996	0,001	1,112 (1,044-1,184)	0,002	0,003	0,049-0,186
CCI indeks	0,100	1,310	0,252	1,105 (0,931-1,312)	0,001	0,252	-0,080-0,283
Hospitalizacija pre JIL	0,041	1,740	0,187	1,041 (0,980-1,106)	0,010	0,210	-0,012-0,145
Vrsta prijema	0,046	0,071	0,790	1,047 (0,746-1,469)	0,004	1,469	-0,293-0,389
Septični šok 3							
Pol (M)	0,053	0,013	0,910	1,055 (0,417-2,670)	0,004	0,937	-1,012-1,124
Starost	0,015	0,730	0,393	1,015 (0,981-1,050)	0,000	0,373	-0,021-0,050
Laktat (mmol/l)	0,170	2,245	0,134	1,185 (0,949-1,489)	0,014	0,152	-0,039-0,468
SOFA skor	0,247	7,096	0,008	1,280 (1,067-1,536)	0,012	0,006	0,074-0,497
APACHE II skor	0,083	5,547	0,019	1,086 (1,014-1,164)	0,006	0,022	0,018-0,174
CCI indeks	-0,041	0,161	0,688	0,960 (0,787-1,171)	-0,001	0,726	-0,273-0,174
Hospitalizacija pre JIL	0,082	2,835	0,092	1,086 (0,987-1,194)	0,012	0,065	0,009-0,232
Vrsta prijema	0,111	0,305	0,581	1,118 (0,753-1,661)	0,008	1,661	-0,328-0,596

Boldovane vrednosti su statistički značajne; p-statistička značajnost; CPR- Srčani i/ili respiratorni zastoj unutar 24 h pre prijema u JIL; CCI- Charlson comorbidity index; Hospitalizacija pre JIL- Hospitalizacija pre prijema u JIL; Vrsta prijema- odeljenje IPBV, Poluintenzivna jedinica IPBV, Prijemna ambulanta IPBV i prijem iz druge ustanove

Kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 značajan pojedinačni parcijalni uticaj ($p < 0,001$) na smrtni ishod unutar 28 dana od prijema u JIL imaju starost, koncentracija laktata, SOFA skor, APACHE II skor i CCI. Kod pacijenata sa septičnim šokom značajan pojedinačni uticaj su imali: koncentracija laktata, SOFA skor, APACHE II skor. Kod pacijenata sa septičnim šokom 3 značajan parcijalni uticaj su imali samo SOFA skor, APACHE II skor (Tabela 4.14).

U Tabeli 4.15 predstavljena je logistička regresivna analiza uticaja najgore koncentracije laktata u prvih 24 h po kategorijama na mortalitet unutar 28 dana od prijema u JIL.

Tabela 4.15. Logistička regresivna analiza uticaja najgore koncentracije laktata u prvih 24 h po kategorijama na mortalitet unutar 28 dana od prijema u JIL

	Teška sepsa (Sepsa3)			Septični šok			Septični šok 3		
	Wald	p	OR	Wald	p	OR	Wald	p	OR
1,01-2 mmol/l	12,834	0,000	11,917	4,683	0,030	12,889			
2,01-3 mmol/l	12,319	0,000	3,143	1,872	0,171	2,148	0,683	0,409	1,611
3,01-4 mmol/l	8,375	0,004	2,836	0,683	0,409	1,611	1,930	0,165	2,231
>4 mmol/l	7,772	0,005	3,000	1,930	0,165	2,231	9,403	0,002	0,310

Boldovane vrednosti su statistički značajne; p-statistička značajnost; OR-količnik šanse

Kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3, uticaj najgore koncentracije laktata u prvih 24 h po kategorijama je statistički značajan za sve kategorije, dok je kod pacijenata sa septičnim šokom statistički značajan ($p < 0,05$) uticaj koncentracije laktata 1,01-2 mmol/l, a kod pacijenata sa septičnim šokom 3 koncentracija >4 mmol/l (Tabela 4.15).

Kako je naš cilj bio naći model koji je najbolje predviđa smrtni ishod kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno Sepsom 3, septičnim šokom i septičnim šokom 3 tokom 28 dana nakon prijema u JIL, nakon univarijantne analize birali smo promenljive za multivarijantnu analizu. Svaka promenljiva iz univarijantne analize čija je p-vrednost <0,25 i Wald >1, zajedno sa svim statistički značajnim promenljivim, kandidat je za multivarijantni model.

Kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 u multivarijantni model smo ubacili starost pacijenata, najgoru koncentraciju laktata u prva 24 h, SOFA skor, APACHE II skor i CCI. Za pacijente sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 smo u model ubacili najgoru koncentraciju laktata u prva 24 h, SOFA skor, APACHE II skor i dužinu hospitalizacije pre JIL.

U modelu II za septični šok su ostale varijable najgora koncentracija laktata, SOFA skor i APACHE II skor, dok su za septični šok 3 samo SOFA skor i APACHE II skor.

MULTIPLI UTICAJ

Multivarijantna binarna regresivna analiza uticaja laktata, SOFA skora, APACHE skora, CCI skora na predikciju smrtnog ishoda tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3) predstavljena je u Tabeli 4.16.

Tabela 4.16. Multivarijantna binarna regresivna analiza uticaja laktata, SOFA skora, APACHE skora, CCI skora na smrtni ishod tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3)

	B	Wald	p	KŠ (95% IP za KŠ)	Bootstrap (1000)		
					Bias	p	95% IP
CCI indeks	0,233	14,912	0,000	1,262 (1,121-1,420)	0,006	0,001	0,120-0,375
APACHE II skor	0,048	4,470	0,034	1,050 (1,004-1,098)	0,002	0,029	0,005-0,098
Laktat (mmol/l)	0,149	4,469	0,035	1,161 (1,011-1,333)	0,007	0,034	0,021-0,317
SOFA skor	0,102	3,777	0,052	1,107 (0,999-1,227)	0,003	0,045	0,005-0,208
Konstanta	-3,006	39,435	0,000	0,050	-0,116	0,001	-4,175- -2,177

Boldovane vrednosti su statistički značajne

Model smrtnosti = EXP(-3,006 + 0,233 x CCI indeks + 0,048 x APACHE II skor + 0,149 x koncentracija laktata + 0,102 x SOFA skor)/(1+ EXP(-3,006 + 0,233 x CCI indeks + 0,048 x APACHE II skor + 0,149 x koncentracija laktata + 0,102 x SOFA skor))

Faktori rizika za smrtni ishod pacijenata sa teškom sepsom su: CCI, APACHE II skor, koncentracija laktata i SOFA skor. Najveći parcijalni uticaj na mortalitet pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 u toku 28 dana boravka u JIL u dobijenom modelu ima CCI indeks sa količnikom šansi 1,262 (95% IP 1,121-1,420), što znači da se za povećanje CCI indeksa za jednu jedinicu smrtnost povećava za 26,2%. Najgora koncentracija laktata u prva 24 h je statistički značajno povezana sa smrtnim ishodom čiji je količnik šansi 1,161 (95% IP 1,011-1,333), gde se sa povećanjem koncentracije laktata za 1 mmol/l povećava rizik od smrtnosti za 16,1%. APACHE II skor takođe ima značajan uticaj na smrtni ishod i povećanjem skora za jednu jedinicu smrtnost se povećava za 5% odnosno količnik šansi je 1,050 (95% IP 1,004-1,098). SOFA skor je statistički značajan nakon botovanja, ali je smrtni ishod povećan za 10,7% sa povećanjem SOFA skora za jednu jedinicu jer je količnik šansi bio 1,107 (95% IP 0,999-1,227) (Tabela 4.16).

Rezultati Omnibus testa su pokazali da je model statistički značajan ($\chi^2 = 46,588$; df = 4; p = 0,000).

U Tabeli 4.17 je predstavljena prognoza mortaliteta tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3), a u Tabeli 4.18 su date prognostičke vrednosti.

Tabela 4.17. Prognoza mortaliteta tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3)

		Predviđeni mortalitet		
		Umrli	Preživeli	Ukupno
Stvarni mortalitet	Umrli	114 (70,81)	47 (29,19)	161 (52,44)
	Preživeli	53(36,30)	93 (67,70)	146 (47,56)
	Ukupno	167 (54,40)	140 (45,60)	307 (100)

Prognoza mortaliteta tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3) data u Tabeli 4.17 ukazuje da predviđanje smrtnosti tačna kod 114/167 (68,3%) pacijenata i kod 93/140 (66,4%) preživelih. Tačnost testa je 67,4% sa osetljivošću od 70,8% i specifičnošću od 63,7% (Tabela 4.17 i 4.18).

Tabela 4.18. Prognostičke vrednosti mortaliteta tokom 28 dana u JIL kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3)

Osetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	LR+	LR-	TT
0,708	0,637	0,683	0,664	1,951	0,498	0,674

PPV: pozitivna prediktivna vrednost; NPV: negativna prediktivna vrednost; LR+ : verovatnoća pozitivnog ishoda; LR- : verovatnoća negativnog ishoda; TT: tačnost testa

Rezultati Hosmer-Lemeshovog testa kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsa 3) ($\chi^2 = 7,37$; $df = 8$; $p = 0,497$) pokazuju dobru kalibraciju ($p > 0,05$), odnosno osetljivost od 70,8% i specifičnost od 63,7% se može objasniti prognoza mortaliteta tokom 28 dana u JIL.

Predviđanje smrtnosti je za 0,04 manje za umrle 52,44/54,40 (0,96) i veća za preživele 47,56/45,60 (1,04), što je veoma blizu 1, odnosno kalibraciji.

Model je ispravno klasifikovao 67,4% pacijenata sa 70,8% osetljivosti i 63,7% specifičnost.

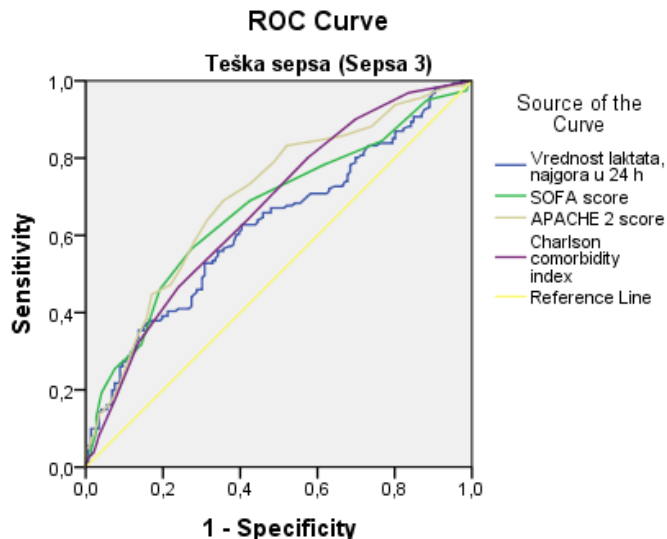
ROC (Receiver Operating Curve – ROC) analiza za korelaciju faktora dobijenih u multiploj logističkoj regresiji sa pojavom mortaliteta kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 unutar 28 dana u JIL

Da bismo procenili diskriminaciju preživelih i umrlih pacijenata, uradili smo ROC analizu za predviđanje diskriminacionog svojstva svake varijable iz modela.

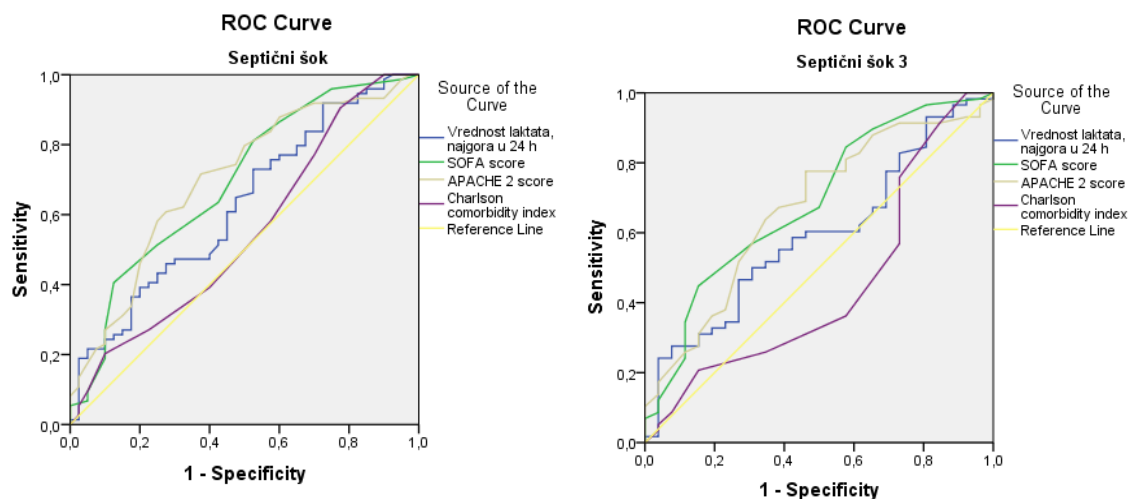
Površina ispod ROC krive za najgore vrednosti laktata u 24 h (mmol/l), SOFA skor, APACHE II skor i Čarlsonov indeks komorbiditeta kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL je predstavljena na Grafikonu 4.26, a kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 na Grafikonu 4.27.

Kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL najbolji diskriminativnu moć mortaliteta, u dobijenom modelu, pokazao je APACHE II skor, a najlošiju koncentracija laktata. Kod pacijenata sa septičnim šokom najveću diskriminacionu moć ima APACHE II skor, a kod pacijenata sa septičnim šokom 3 SOFA skora, dok je CCI skor sa najlošijom diskriminacionom moći u oba slučaja (Grafikon 4.26 i Grafikon 4.27).

S obzirom na to da su koncentracije laktata pri prijemu u jedinicu intenzivne nege kod pacijenata u teškoj sepsi (sepsi 3) u pozitivnoj korelaciji sa mortalitetom u prvih 28 dana prijema u JIL, naš cilj je bio da identifikujemo granične vrednosti koje su u najboljoj korelaciji sa smrtnošću u posmatranim vremenima (24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije).



Grafikon 4.26. Površina ispod ROC krive za najgore vrednosti laktata u 24 h (mmol/l), SOFA skor, APACHE II skor i Čarlsonov indeks kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL



Grafikon 4.27. Površina ispod ROC krive za najgore vrednosti laktata u 24 h (mmol/l), SOFA skor, APACHE II skor i Čarlsonov indeks kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL

U Tabeli 4.19 su predstavljene površine ispod ROC krive, granične vrednosti, osetljivost i specifičnost uticaja koncentracije laktata na mortalitet u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije.

Tabela 4.19. Površina ispod krive za uticaj koncentracije laktata (mmol/l) na mortalitet u 24 h, 48 h, 7 dana, 28 dana i tokom hospitalizacije

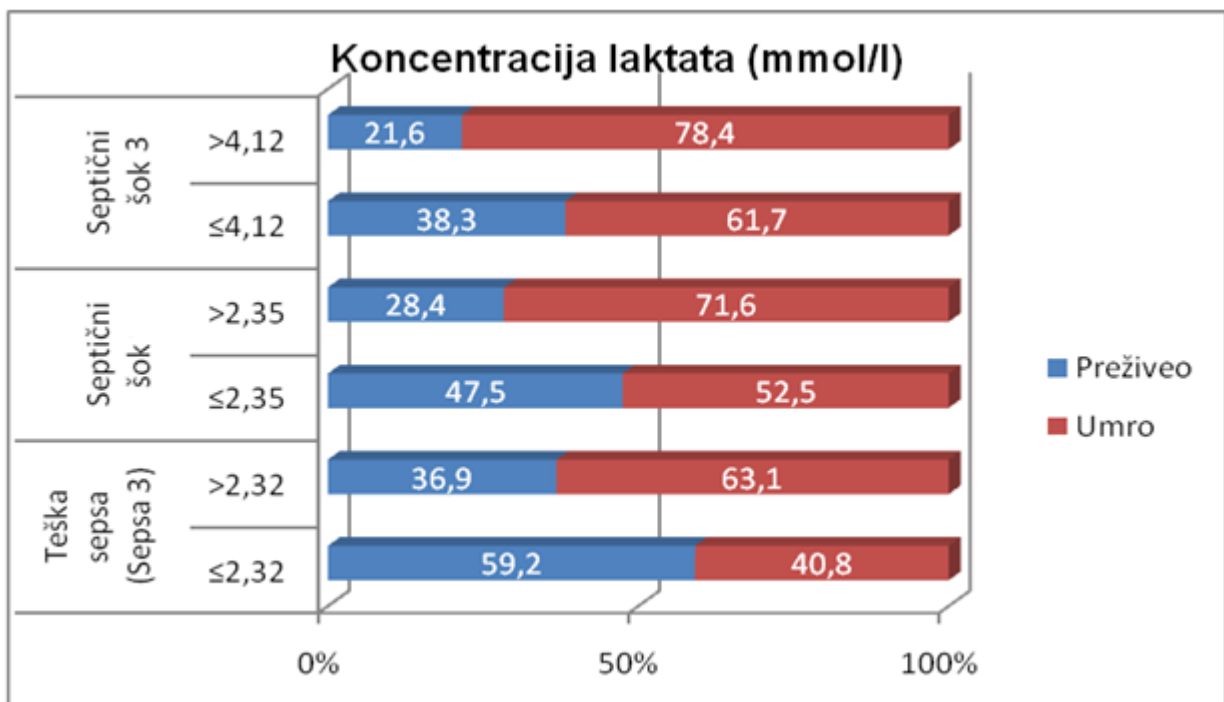
	AUC	p-vrednost	95% IP		Granična vrednost	Osetljivost	Specifičnost
			DG	GG			
24 h							
Teška sepsa (Sepsa 3)	0,818	0,000	0,734	0,901	4,55	0,714	0,836
Septični šok	0,750	0,013	0,604	0,896	4,49	0,778	0,752
Septični šok 3	0,650	0,142	0,450	0,850	4,49	0,778	0,653
48 h							
Teška sepsa (Sepsa 3)	0,746	0,000	0,670	0,823	3,13	0,718	0,675
Septični šok	0,679	0,006	0,566	0,791	3,51	0,640	0,685
Septični šok 3	0,589	0,212	0,446	0,731	4,49	0,565	0,672
7 dana							
Teška sepsa (Sepsa 3)	0,657	0,000	0,591	0,724	2,38	0,684	0,571
Septični šok	0,619	0,029	0,515	0,722	3,51	0,491	0,705
Septični šok 3	0,579	0,210	0,455	0,703	3,77	0,581	0,610
28 dana							
Teška sepsa (Sepsa 3)	0,625	0,000	0,563	0,687	2,32	0,627	0,596
Septični šok	0,627	0,026	0,520	0,734	2,35	0,730	0,475
Septični šok 3	0,592	0,182	0,464	0,719	4,12	0,500	0,692
Tokom hospitalizacije							
Teška sepsa (Sepsa 3)	0,622	0,000	0,560	0,684	2,32	0,618	0,592
Septični šok	0,624	0,031	0,514	0,733	2,57	0,645	0,526
Septični šok 3	0,564	0,365	0,433	0,694	4,12	0,483	0,667

AUC- površina ispod krive; DG – donja granica; GG – gornja granica

Tokom prvih 24 h boravka u JIL-u kod pacijenata sa teškom sepsom i Sepsom 3 koncentracija laktata veoma dobro razdvaja pacijente u odnosu na mortalitet (AUC = 0,818 [0,734–0,901] (p = 0,000)). Tokom 28 dana od prijema u JIL ROC kriva je pokazala umerenu tačnost za predviđanje smrtnosti (AUC = 0,625 [0,563–0,687] (p = 0,000)). Kod pacijenata sa septičnim šokom razdvajanje u 24 h je bilo dobro, a tokom 28 dana od prijema u JIL razdvajanje je umereno (AUC = 0,627 [0,520–0,734] (p = 0,026)). Kod pacijenata sa septičnim šokom 3 razdvajanje je bilo umereno samo u prvih 24 h, a u svim ostalim vremenima je bilo loše. Granična vrednost laktata za smrtni ishod u prvih 24 sata je bila 4,55 mmol/l sa osetljivošću od 0,714 i specifičnošću od 0,836 kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3. Kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 granična vrednost je bila 4,49 mmol/l sa istom osetljivošću od 0,778, ali je kod septičnog šoka specifičnost bila veća 0,752, nego kod septičnog šoka 3 sa vrednosti od 0,653. Tokom drugog dana granične vrednosti kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 su se smanjile na 3,13, a tokom sedam dana na 2,38 mmol/l. Za određivanje smrtnosti tokom dva i sedam dana kod pacijenata sa septičnim šokom koncentracija laktata se smanjila na 3,51 mmol/l, dok se kod pacijenata sa

septičnim šokom smanjila na 3,77 mmol/l u 7 dana. Tokom 28 dana i tokom hospitalizacije granična vrednost je iznosila 2,32 mmol/l. Osetljivost na 28. dan je iznosila 0,627, a specifičnost 0,596. Kod pacijenata sa septičnim šokom granična vrednost laktata je 2,35 mmol/l, dok je sa septičnim šokom 3 i dalje visoka 4,12 mmol/l, Tokom hospitalizacije se granična vrednost promenila od 28 dana samo kod septičnog šoka sa 2,35 mmol/l na 2,57 mmol (Tabela 4.19).

Na Grafikonu 4.28 je predstavljen procenat umrlih i preživelih pacijenata u vrstama sepsi na osnovu graničnih vrednosti najgore koncentracije laktata u prvih 24 h.



Grafikon 4.28. Procenat umrlih i preživelih pacijenata u vrstama sepsi na osnovu graničnih vrednosti najgore koncentracije laktata u prvih 24 h

Kod pacijenata sa teškom sepsom (sepsom 3) je statistički značajno više umrlih (63,1%) u podgrupi laktata >2,32 mmol/l. Kod ostalih pacijenata je bilo više preživelih (59,2%). Statistički značajno ($p < 0,001$) više je umrlih i u podgrupama sa vrednostima >2,35 mmol/l za septični šok i graničnom vrednošću >4,12 za septični šok 3 (Grafikon 4.28).

ROC analiza SOFA skora predstavljena je u Tabeli 4.20.

Tabela 4.20. ROC analiza SOFA skora

	Teška sepsa (Sepsa 3)	Septični šok	Septični šok 3
AUC	0,667	0,693	0,686
SE	0,031	0,053	0,063
Značajnost	0,000	0,001	0,007
95% IP	0,606-0,727	0,590-0,796	0,563-0,810
Granična vrednost	7,5	10,5	10,5
Osetljivost	0,565	0,514	0,569
Specifičnost	0,726	0,750	0,692

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95% interval poverenja

Analiza ROC krive pokazala je umerenu tačnost SOFA skora za predviđanje smrti tokom 28 dana od prijema u JIL, sa vrednostima AUC od 0,667 [0,606–0,727] ($p = 0,000$), sa graničnom vrednosti od 7,5 kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3. Ovaj prag je bio povezan sa 56,5% osetljivosti i, 72,6% specifičnosti. Umereno razdvajanje je bilo i kod pacijenata sa septičnim šokom (AUC= 0,693 (0,590- 0,796); $p= 0,001$) i septičnim šokom 3 (AUC=0,686 (0,563-0,810); $p=0,007$) gde je granična vrednost za SOFA skor bila 10,5 (Tabela 4.20).

U Tabeli 4.21 je predstavljen broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti SOFA skora u grupama sepsi prema smrtnosti.

Kada su pacijenti sa teškom sepsom i sepsom 3 klasifikovani prema SOFA skor (SOFA skor ≤ 7 i SOFA skor > 7), primetili smo da je smrtnost u podgrupi sa višim SOFA skorom bila statistički značajno viša 69,5% (91/131) ($\chi^2 = 19,855$; $df = 1$; $p = 0,000$), dok je u grupi SOFA skor ≤ 7 statistički značajno više bilo preživelih 60,2% ($\chi^2 = 7,364$; $df = 1$; $p = 0,007$). Kod pacijenata sa septičnim šokom i septičnim šokom 3 pacijenti su klasifikovani u dve podgrupe (SOFA skor ≤ 10 i SOFA skor > 10). Od 66 pacijenata sa septičnim šokom koji su imali SOFA skor ≤ 10 umrlih je bio 36 (54,5%), a od 48 sa vrednostima SOFA skora > 10 umrlih je bilo 38 (79,2%) što je statistički značajno više ($\chi^2 = 16,333$; $df = 1$; $p = 0,000$). Kod pacijenata sa septičnim šokom 3 iz podgrupe sa manjim SOFA skorom je umrlo 25 od 43 pacijenta (58,1%), a iz podgrupe sa većim skorom je bilo statistički značajno ($\chi^2 = 15,244$; $df = 1$; $p = 0,000$) više umrlih pacijenata 33 od 41 pacijenta (80,5%).

Tabela 4.21. Broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti SOFA skora u grupama sepsi prema smrtnosti

SEPSE	Granična vrednost	Umrli [†]	Preživeli [†]	Ukupno [‡]	Značajnost [#]
Teška sepsa	SOFA >7	91 (69,5)	40 (30,5)	131 (42,7)	0,000
	SOFA ≤7	70 (39,8)	106 (60,2)	176 (57,3)	0,007
Septični šok	SOFA >10	38 (79,2)	10 (20,8)	48 (42,1)	0,000
	SOFA ≤10	36 (54,5)	30 (45,5)	66 (57,9)	0,460
Sepsa 3	SOFA >7	91 (69,5)	40 (30,5)	131 (42,8)	0,000
	SOFA ≤7	70 (40,0)	105 (60)	175 (57,2)	0,008
Septični šok 3	SOFA >10	33 (80,5)	8 (19,5)	41 (48,8)	0,000
	SOFA ≤10	25 (58,1)	18 (41,9)	43 (51,2)	0,286

[#] Hi-kvadrat test; Boldovane vrednosti su statistički značajne; [†] Procenat u odnosu na mortalitet; [‡] Procenat u odnosu na ukupan uzorak

Rok analiza APACHE II skora predstavljena je u Tabeli 4.22.

APACHE II skor dovoljno dobro može da razdvoji umrle od preživelih pacijenata u teškoj sepsi, odnosno sepsi 3 i septičnom šoku, ali je lošiji prediktor u septičnom šoku 3. Granična vrednost za tešku sepsu odnosno sepsu 3 je vrednost 20,5, osetljivost je 0,689, a specifičnost 0,644. Granična vrednost kod septičnog šoka je 22,5, a septičnog šoka 3 je 25.5 (Tabela 4.22).

Tabela 4.22. ROC analiza APACHE II skora

	Teška sepsa (Sepsa 3)	Septični šok	Septični šok 3
AUC	0,700	0,702	0,670
SE	0,030	0,052	0,064
Značajnost	0,000	0,000	0,013
95% IP	0,642-0,759	0,601-0,803	0,546-0,795
Granična vrednost	20,5	22,5	25,5
Osetljivost	0,689	0,716	0,638
Specifičnost	0,644	0,625	0,654

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95% interval poverenja

U Tabeli 4.23 je predstavljen broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti APACHE skora u grupama sepsi prema smrtnosti.

Tabela 4.23. Broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti APACHE skora u grupama sepsi prema smrtnosti

SEPSE	Granična vrednost	Umrli [†]	Prežoveli [†]	Ukupno [‡]	Značajnost [#]
Teška sepsa	APACHE II >20,5	111 (68,1)	52 (31,9)	163 (53,1)	0,000
	APACHE II <20,5	50 (34,7)	94 (65,3)	144 (46,9)	0,000
Septični šok	APACHE II >22,5	53 (77,9)	15 (22,1)	68 (59,6)	0,000
	APACHE II <22,5	21 (45,7)	25 (54,3)	46 (40,4)	0,555
Sepsa 3	APACHE II >20,5	111 (68,5)	51 (31,5)	162 (52,9)	0,000
	APACHE II <20,5	50 (34,7)	94 (65,3)	144 (47,1)	0,000
Septični šok 3	APACHE II >25,5	37 (80,4)	9 (19,6)	46 (54,8)	0,000
	APACHE II <25,5	21 (55,3)	17 (44,7)	38 (45,2)	0,516

Hi-kvadrat test; Boldovane vrednosti su statistički značajne; [†] Procenat u odnosu na mortalitet; [‡] Procenat u odnosu na ukupan uzorak

Statistički značajno ($p < 0,001$) više umrlih pacijenata je u podgrupi kod koje je vrednost APACHE II skora $>20,5$ kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3. U podgrupi pacijenata čija je vrednost APACHE II skora $>22,5$ kod kojih je razvijen septični šok je takođe statistički značajno više umrlih, kao i kod pacijenata sa septičnim šokom 3 čija je vrednost APACHE II skora $>25,5$ (Tabela 4.23).

ROC analiza CCI skora je predstavljena u Tabeli 4.24.

Tabela 4.24. ROC analiza CCI

	Teška sepsa (Sepsa 3)	Septični šok	Septični šok 3
AUC	0,669	0,549	0,450
SE	0,031	0,058	0,064
Značajnost	0,000	0,393	0,013
95% IP	0,609-0,729	0,435-0,662	0,546-0,589
Granična vrednost	3,50	3,50	2,50
Osetljivost	0,646	0,581	0,759
Specifičnost	0,575	0,425	0,269

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95% interval poverenja

CCI skor je dovoljno diskriminujuć faktor mortaliteta kod pacijenata sa teškom sepsom, odnosno sepsom 3 (AUC=0,669; 95% IP 0,609-729), dok kod septičnog šoka i septičnog šoka 3 nije diskriminatorski faktor. Granična vrednost od 3,5 je povezana sa 64,60% osetljivosti i 57,55 specifičnosti (Tabela 4.24).

U Tabeli 4.25 predstavljen je broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti CCI u grupama sepsi prema smrtnosti.

Statistički značajno ($p < 0,01$) više umrlih 60,6% pacijenata je bilo u podgrupi čiji je CCI >3 i preživelih 66% u grupi sa CCI ≤ 3 kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3. Stopa umrlih pacijenata sa septičnim šokom statistički značajno ($p < 0,01$) je veća 65,2% u grupi pacijenata sa CCI >3 i u grupi pacijenata sa CCI ≤ 3 gde je iznosila 64,6% ($p < 0,05$). Kod pacijenata sa septičnim šokom 3 veća stopa umrlih (63,5% i 78,1% za CCI >3 i CCI ≤ 3 respektivno) je bila u obe grupe, ali je u grupi CCI ≤ 3 razlika bila statistički značajna ($p < 0,01$) (Tabela 4.25).

Tabela 4.25. Broj i procenat pacijenata u odnosu na granične vrednosti CCI u grupama sepsi prema smrtnosti

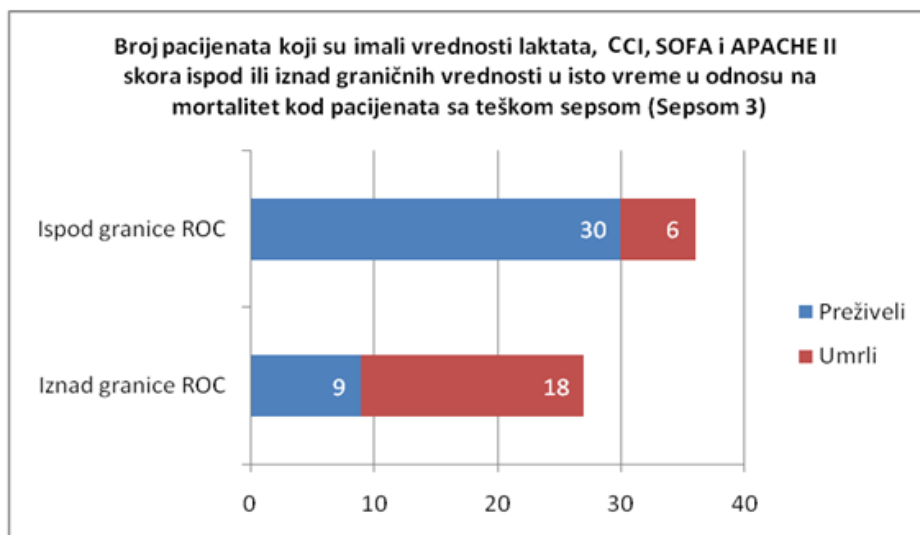
SEPSE	Granična vrednost	Umrli [†]	Prežove [†]	Ukupno [‡]	Značajnost [#]
Teška sepsa	CCI >3	129 (60,6)	84 (39,5)	213 (69,4)	0,002
	CCI ≤ 3	32 (34,0)	62 (66,0)	94 (30,6)	0,002
Septični šok	CCI >3	43 (65,2)	23 (34,8)	66 (57,9)	0,014
	CCI ≤ 3	31 (64,6)	17 (35,4)	48 (42,1)	0,043
Sepsa 3	CCI >3	129 (60,6)	83 (39,5)	212 (69,3)	0,002
	CCI ≤ 3	32 (34,0)	62 (66,0)	94 (30,7)	0,002
Septični šok 3	CCI >2	33 (63,5)	19 (36,5)	52 (61,9)	0,052
	CCI ≤ 2	25 (78,1)	7 (21,9)	32 (38,1)	0,001

[#] Hi-kvadrat test; Boldovane vrednosti su statistički značajne; [†] Procenat u odnosu na mortalitet;

[‡] Procenat u odnosu na ukupan uzorak

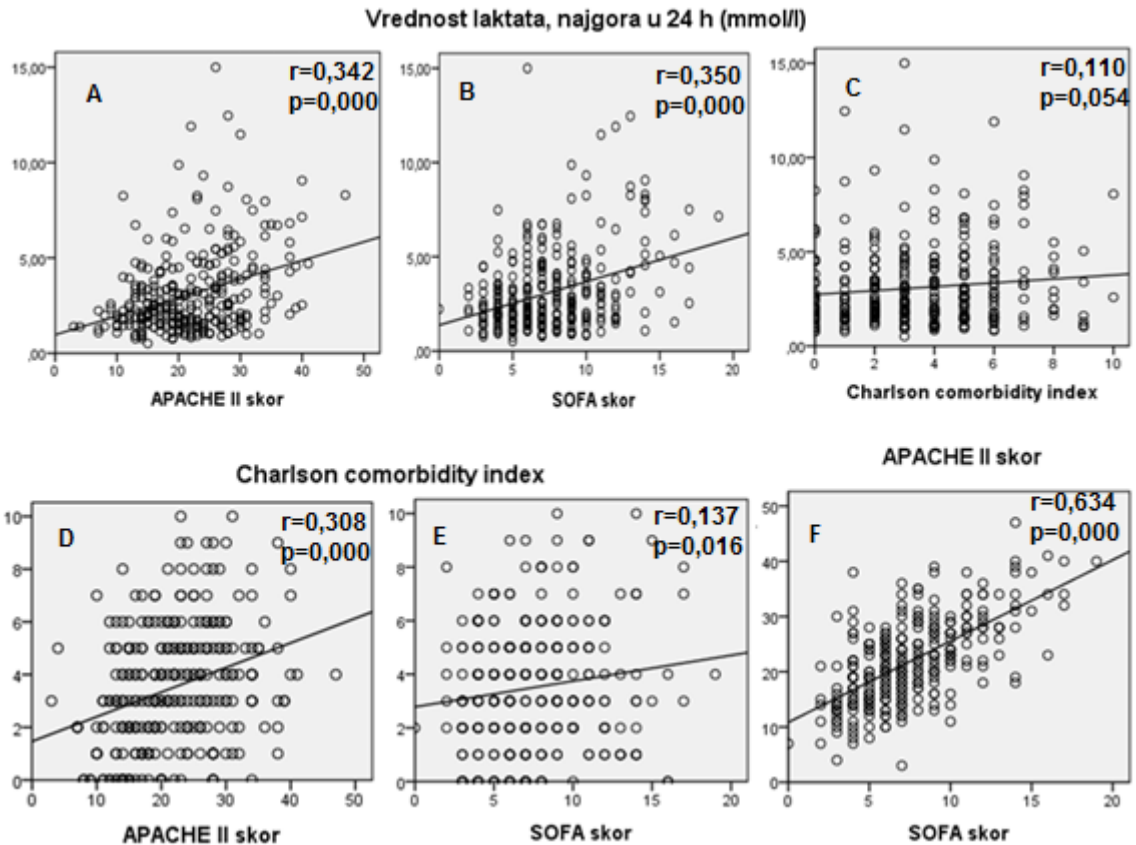
Broj pacijenata koji su imali vrednosti laktata, CCI, SOFA i APACHE II skora ispod ili iznad graničnih vrednosti u isto vreme u odnosu na mortalitet kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 predstavljen je na Grafikonu 4.29.

Sa Grafikona 4.29 se uočava da pacijenti sa koncentracijom laktata $>2,32$ mmol / L, CCI >2 , čiji je SOFA skor >7 , a APACHE II >20 (tj. iznad pragova ROC) pokazali su lošiji ishod ako se uzme u obzir smrt u toku 28 dana od prijema u JIL kod 66,7% pacijenata (18/27), dok je kod pacijenata sa svim vrednostima ispod praga ROC preživljavanje bilo kod 83,3% (30/36), što je statistički značajno više ($p < 0,001$).



Grafikon 4.29. Broj pacijenata koji su imali vrednosti laktata, CCI, SOFA i APACHE II skora ispod ili iznad graničnih vrednosti u isto vreme u odnosu na mortalitet kod pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3

Sa Grafikona 4.30 na kojoj je predstavljena korelaciona analiza kombinovanih varijabli u modelu uočava se pozitivna veza, odnosno sa povećanjem jedne varijable povećava se i druga i obrnuto. Najveća povezanost je između APACHE II skora i SOFA skora ($r=0,634$; $P=0,000$). Značajna je i povezanost najgore koncentracije laktata u prva 24 h sa SOFA skorom ($r=0,350$; $P=0,000$) i APACHE II skorom ($r=0,342$; $P=0,000$). CCI skor je u značajnoj korelaciji sa APACHE II skorom ($r=0,308$; $P=0,000$) i slaboj sa SOFA skorom ($r=0,137$; $P=0,016$), dok sa najgorom koncentracijom laktata u prva 24 h nije bilo značajne korelacione veze ($r=0,110$; $P=0,054$).



Grafikon 4.30. Korelaciona analiza kombinovanih varijabli u modelu: A-korelacija između najgore koncentracije laktata u prva 24 h sa APACHE II skorom; B- korelacija između najgore koncentracije laktata u prva 24 h sa SOFA skorom; C- korelacija između najgore koncentracije laktata u prva 24 h sa CCI; D- korelacija između CCI sa APACHE II skorom; E- korelacija između CCI sa SOFA skorom; F- korelacija APACHE II skora sa SOFA skorom

Iz Tabele 4.26 u kojoj je predstavljena korelaciona analiza povezanosti kombinovanih varijabli u modelu u odnosu na mortalitet uočava se pozitivna veza koja je jedino kod CCI indeksa manja kod umrlih pacijenata. Odsustvo korelacione povezanosti je između CCI indeksa sa najgorom koncentracijom laktata u 24 h i SOFA skorom kod umrlih pacijenata i sa SOFA skorom kod preživelih ($p>0,05$).

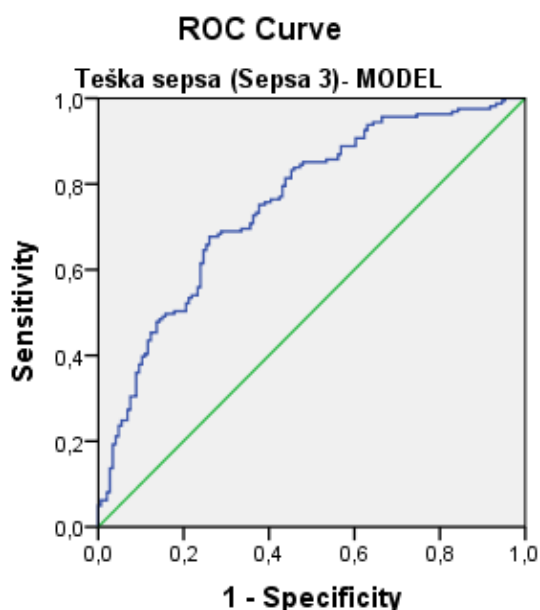
Tabela 4.26. Korelaciona analiza povezanosti kombinovanih varijabli u modelu u odnosu na mortalitet

		Umrli			Preživeli		
		APACHE II skor	SOFA skor	CCI indeks	APACHE II skor	SOFA skor	CCI indeks
Laktati	r	0,316	0,352	0,028	0,295	0,324	0,168
	p	0,000	0,000	0,550	0,000	0,000	0,001
APACHE II skor	r		0,668	0,190		0,544	0,293
	p		0,000	0,000		0,000	0,000
SOFA skor	r			0,058			0,074
	p			0,220			0,166

Laktati- vrednost laktata, najgora u 24 h (mmol/l); Boldovane vrednosti su statistički značajne

Da bismo odredili diskriminantnu moć predviđenog Modela smrtnosti za svakog pacijenta, odredili smo šansu za preživljavanje.

Površina ispod ROC krive za vrednosti Modela smrtnosti u prvih 28 dana nakon prijema u JIL predstavljena je na Grafikonu 4.31, a ROC analiza u Tabeli 4.27.



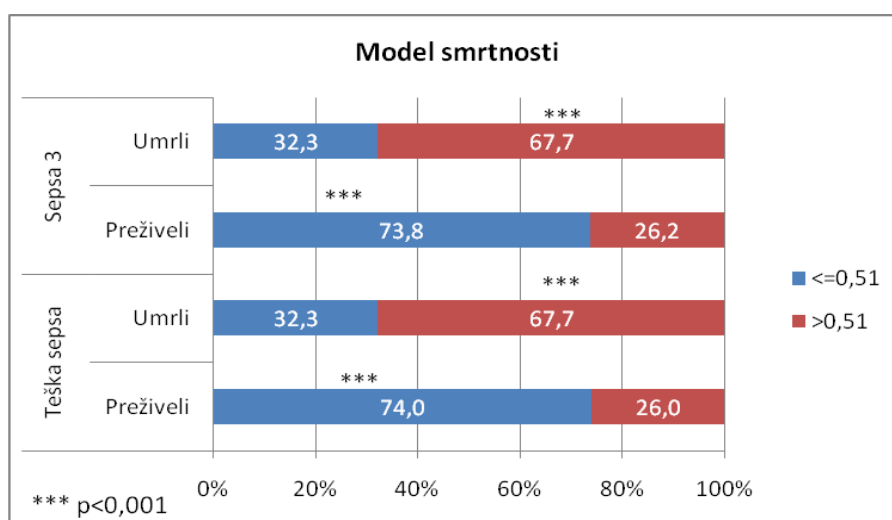
Grafikon 4.31. Površina ispod ROC krive za vrednosti Modela smrtnosti u prvih 28 dana nakon prijema u JIL

Rezultati ROC analize vrednosti Modela smrtnosti za pacijente sa teškom sepsom i sepsom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL, predstavljeni su u Tabeli 4.27, a procenat preživelih i umrlih u podgrupama dobijene granične vrednosti na Grafikonu 4.32.

Tabela 4.27. ROC analiza predloženog modela

	Teška sepsa	Sepsa 3
AUC	0,754	0,752
SE	0,028	0,028
Značajnost	0,000	0,000
95% IP	0,700-808	0,698-806
Granična vrednost	0,51	0,51
Osetljivost	0,740	0,738
Specifičnost	0,677	0,677

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95% interval poverenja



Grafikon 4.32. Procenat preživelih i umrlih pacijenata sa teškom sepsom i sepsom 3 u prvih 28 dana nakon prijema u JIL u podgrupama dobijene granične vrednosti predloženog modela

Sa Grafikona 4.32 se uočava statistički značajno veća stopa ($\chi^2 = 19,600$; $df = 1$; $p = 0,000$) preživelih 74% za tešku sepsu i 73,8% za sepsu 3) u podgrupi pacijenata sa dobijenom vrednosti modela 0,51 i manje, a u podgrupi sa većim vrednostima od 0,51 značajno veća stopa ($\chi^2 = 34,293$; $df = 1$; $p = 0,000$) umrlih (67,7%).

5. Diskusija

U našoj studiji svi pacijenti su imali sepsu, tj. tešku sepsu, kao što je bilo definisano protokolom. Samo jedan pacijent je imao tešku sepsu, a da nije ispunjavao kriterijume za sepsu 3, po Sepsa 3 definiciji, te je 99,7% pacijenata imalo sepsu 3. Septični šok je imalo 37% pacijenata dok je septični šok 3 imalo 27,4% pacijenata.

U poređenju sa rezultatima najvećih epidemioloških studija ili metaanaliza iz ove oblasti objavljenih u poslednjih pet godina, pacijenti u našem uzorku su bili neznatno mlađi u proseku, 60,7 godina u poređenju sa 61,5-64 godine, dok je polna struktura u skladu sa navedenim radovima, 42,7% pacijenata je bio ženskog pola u poređenju sa 38,7-45,5% (28,36,49,237,238). U našoj studiji, žene su bile starije od muškaraca u svim grupama sepse, a stariji pacijenti su statistički značajno više umirali. Pol se nakon multivarijantne analize nije pokazao kao nezavisni prediktori mortaliteta, slično rezultatima drugih autora (28,36,49,237,239).

Veća sklonost muškaraca razvoju sepse i septičnog šoka se uglavnom objašnjava hormonalnim razlikama. Dostupne eksperimentalne i opservacione studije, kao i njihove metaanalize (Angele (*Angele*) i sar.) ukazuju da androgeni imaju imunodepresivno, a estrogeni imunostimulativno dejstvo. Ova saznanja su dovela do toga da se pol uzima u obzir prilikom proučavanja imunoloških i kardiovaskularnih odgovora u sepsi, kao i do ispitivanja eventulanih terapijskih efekata baziranih na tome, poput upotrebe antagonista androgenih receptora ili preparata sa estrogenim efektima, kao moguće dodatne terapije (240), doduše, još uvek bez dovoljno jakih dokaza o njihovoj kliničkoj učinkovitosti. Sa druge strane, hormonalne razlike ipak ne uspevaju potpuno da objasne razliku u učestalosti sepse među polovima, s obzirom da ona postoji i u neonatalnoj i pedijatrijskoj populaciji što ukazuje na moguću genetsku osnovu polne razlike što predstavlja dodatni istraživački izazov (241).

Sepsa i septični šok i dalje nose izuzetno visok rizik od smrtnog ishoda lečenja kritično obolelih pacijenata. Međutim, njihova heterogenost, različite geografske karakteristike, kao i promene načina lečenja sepse, a uostalom i promena same definicije su učinili da najcitiranije studije prikazuju veoma različit mortalitet u sepsi, od 15-56% (28). Takođe, procenjeni mortalitet se razlikuje i u odnosu na tip studije, odnosno da li je u pitanju jednocentrična ili multicentrična, nacionalna ili internacionalna studija, studija prevalence ili metaanaliza, potom da li se analiziraju jedinice intenzivnog lečenja (hirurške i/ili nehirurške) ili redovna bolnička odeljenja i sl. (49,50,239). Eksperti Radne grupe za definiciju sepse

(Šankar-Hari (*Shankar-Hari*) i sar.) su metaanalizom 44 studije koje su obrađivale mortalitet septičnog šoka pokazali ogromne varijacije u prijavljenom mortalitetu koji se kretao od 23-81,8% (16). Ovako velika razlika u rezultatima je u najvećoj meri posledica nejednakih kriterijuma za postavljanje dijagnoze septičnog šoka koji su korišćeni u analiziranim studijama, kojih je bilo čak jedanaest. Kao rezultat ove metaanalize je došlo do promene definicije septičnog šoka, za čiju identifikaciju kod odraslih pacijenata je potrebno prisustvo hipotenzije, upotrebe vazopresora radi održavanja MAP-a od najmanje 65 mmHg i koncentracija laktata u serumu veća od 2 mmol/l (22). Na ovaj način se identifikuje najteža grupa pacijenata u sepsi, značajno je preciznija kategorizacija pojedinaca sa najvećim rizikom od smrtnog ishoda sa mogućnošću ne samo boljeg poređenja rezultata različitih studija, nego i poboljšan dizajn budućih istraživanja sa ciljem pronalaženja najboljeg modaliteta lečenja najteže obolelih pacijenata.

Naša studija je bila opservaciona, monocentrična, sprovedena u nehirurškoj jedinici intenzivne nege tercijerne ustanove. Pokazala je visok bolnički mortalitet od sepse i septičnog šoka, gde je mortalitet od septičnog šoka statistički značajno veći, po obe definicije (teška sepsa i sepsa 3: 53,7%, septični šok: 66,7% i septični šok 3: 71,4%). Rani mortalitet je takođe najveći bio kod najtežih pacijenata, gde je u prvih 7 dana preminulo više od pola pacijenata u septičnom šoku 3 (51,2%).

Kad se analizira mortalitet najteže grupe pacijenata naše studije, septični šok 3, on je u skladu sa mortalitetom ostalih studija. U poređenju sa rezultatima analize nacionalnog registra engleskih jedinica intenzivne nege, objavljenim 2017. godine, mortalitet od septičnog šoka 3 jeste bio 55,5%, što je niže od mortaliteta u našoj studiji (71,4%), međutim težina pacijenata na prijemu, karakterisana APACHE II skorom, je bila značajno teža u našem uzorku (26,2 naspram 22). U poređenju sa sličnim istraživanjima centara u regionu, slične organizacione strukture, mortalitet od septičnog šoka je svuda uporedivo visok, 66,7% u našem uzorku, u poređenju sa 71,4% u studiji iz Severne Makedonije (Grozdanovski i sar.) tj. 72,1% u studiji iz Hrvatske (Degoricija i sar.) (242,243). Težina pacijenata u septičnom šoku u studiji kolega iz Hrvatske je bila približno ista kao i u našoj u pogledu APACHE II skora (Degoricija 24% u poređenju sa našim uzorkom 24,9%) (242), a sve tri studije su jednocentrične. Činjenica da su oba navedena istraživanja sprovedena u nehirurškim jedinicama intenzivnog lečenja je takođe od značaja, s obzirom da se na takvim odeljenjima leče pacijenti sa karakteristikama težih oblika sepse, te sa značajno većim mortalitetom u odnosu na hirurške jedinice intenzivnog lečenja (36,244).

Važno je napomenuti da je kod čak 97,4% pacijenata u našem istraživanju pneumonija bila uzročnik sepse, a ostali, samo 8 pacijenata, su imali urosepsu. Sama ta činjenica je od značaja s obzirom da je opisano da se najveći mortalitet javlja kod abdominalnih infekcija (40,9%) i upravo pneumonija (37,5%) u poređenju sa urinarnim infekcijama (25,2%) i meningitisom (25,8%) kao uzrokom sepse (Šankar-Hari sa sar.) (16). Dodatno, čak 93% pacijenata u našem uzorku je bilo mehanički ventilirano u prva 24h od pijema u JIL i to 90% invazivno, dok je 9 pacijenata (3%) bilo na neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji. Ovako visok procenat pacijenata koji zahtevaju ventilatornu potporu je posledica organizacije unutar ustanove u kojoj je sprovedeno istraživanje, a ne karakteristika samog sindroma, s obzirom da se prema rezultatima najvećih dostupnih studija procenat mehanički ventiliranih pacijenata u sepsi kreće između 35 i 68% (*Rhodes*, 2015. 35,1%, *Vincent*, 2020. 66,3%, *Sakr*, 2018. 68%) (36,49,237). Dokazano je da je mehanička ventilacija kod pacijenata sa sepsom udružena sa izrazito povećanim mortalitetom (Dital (*Dhital*) i sar.: 43,3% u poređenju sa 8,91%), kao i dužim lečenjem (245,246). Takođe i sam MODS je povezan sa visokim mortalitetom, a u našem uzorku je bilo čak 93,5% pacijenata sa MODS-om, značajno više nego u ostalim analiziranim studijama (81,247). Kod pacijenata sa sepsom sa i bez multiorganske disfunkcije postojala je statistički značajna razlika u mortalitetu i u našoj studiji ($p = 0,032$).

Uzimajući u obzir sve opisane specifičnosti pacijenata koji se leče od sepse u JIL IPBV, koje su posledica organizacije medicinske službe, pravljenje paralele između prikazanog mortaliteta proisteklog iz našeg istraživanja i mortaliteta sepse na nacionalnom nivou bi bila neadekvatna. Naši rezultati ne oslikavaju, takođe, ni realan mortalitet na nivou bolnice (IPBV), jer se veliki broj pacijenata sa sepsom, pogotovo onih koji ne zahtevaju mehaničku ventilaciju i hemodinamsku potporu, leči tokom čitave hospitalizacije na Odeljenju poluintenzivne nege koja je deo iste klinike i fizički se nastavlja na JIL IPBV. Slične rezultate je dobila i Pelen (*Peelen*) sa sar. analizom holandskog JIL registra gde je pokazan veći mortalitet bolesnika sa sepsom, lečenih u JIL-u, u bolnicama koje pored JIL-a imaju i jedinice poluintenzivne nege (*step down unit*) u odnosu na bolnice bez ovog tipa odeljenja. Jedno od tumačenja ove razlike u smrtnosti je i da se u prvim u JIL leči najteža grupa pacijenata, dok u bolnicama bez poluintenzivnih jedinica svi pacijenti koji zahtevaju monitoring i eventualne mere intenzivne terapije se leče isključivo u JIL (248). Ovo objašnjenje odgovara karakteristikama JIL IPBV, da se u njoj leče pacijenti sa najtežim oblicima sepse, tj. grupa pacijenata sa najvećim mortalitetom.

Precizna epidemiološka studija koja bi imala za cilj da da odgovor na pitanje koliki je ukupni mortalitet pacijenata sa sepsom u IPBV bi trebala da bude rađena na uzorku iz cele ustanove, dok je za procenu realnog mortaliteta sepse na nacionalnom nivou neophodan neki tip nacionalnog registra (180,249). Dostupni radovi drugih autora iz Srbije, koji obrađuju mortalitet u sepsi, takođe pokazuju isključivo mortalitet na nivou ispitivane kohorte i samim tim ne omogućava donošenje zaključka kolika je incidenca i koliki je mortalitet sepse u našoj državi (250–252). Postojanje nacionalnih i globalnih registara ne daje samo uvid u broj obolelih i mortalitet od određene bolesti, nego su tačno definisani podaci podložni poređenju, neophodni su za razvoj, primenu, procenu i održivost programa poboljšanja kvaliteta, daju osnovu za kvalitetan naučno-istraživački rad i sve ovo je usmereno ka poboljšanju ishoda lečenja. Takođe, pružaju mogućnost razvoja i validacije prognostičkih modela (182). Njihova upotrebna vrednost je pokazana na primerima iz visoko razvijenih država, kao što su nacionalni nemački, danski (DNPR) i sl. bolnički registri, ili pak registri jedinica intenzivnih nega poput švedskog (SIR), holandskog (NICE), britanskog (ICNARC), australijsko/novozelandskog (ANZICS CORE) i mnogih drugih. Metodologija formiranja nacionalnih ili multinacionalnih JIL registara u državama sa niskim i srednjim dohotkom se može videti na, nažalost još uvek malobrojnim, ali efektnim primerima iz Brazila (Epimed), Malezije (MRIC), Šri Lanke, a od 2017. godine i Pakistana (PRICE) (182,253–255).

Specifični ciljevi ove disertacije su bili da se utvrdi povezanost vrednosti laktata pri prijemu u jedinicu intenzivne nege, kao i vrste prijema i prisutnih komorbiditeta sa stopom mortaliteta kod pacijenata u sepsi.

5.1. Laktat

Jedna od karakteristika kritične bolesti je upravo povišena koncentracija laktata u krvi. Praktično u svim stanjima u kojima postoji fiziološki stres usled bolesti, njegove povišene vrednosti u krvi su nezavisni prediktor mortaliteta, što su još pre više od 50 godina dokazali Broder (*Broder*) i Vajl (*Weil*) (132,256,257). Najznačajnije savremene studije i metaanalize koje proučavaju pacijente sa sepsom takođe nedvosmisleno dokazuju da su povišene koncentracije laktata u krvi visoko udružene sa bolničkim mortalitetom (16,258). Mikelsen (*Mikkelsen*) sa sar. je pokazao da je prediktivna vrednost povišenog nivoa laktata u krvi za mortalitet u teškoj sepsi faktor nezavisan od stepena organske disfunkcije i šoka pri prijemu i povećava se linearno iznad koncentracije laktata od 1,4 mmol/l (259). Povezanost laktata i mortaliteta je široko ispitivana u poslednjih pola veka i mnogobrojni su dokazi da ova

korelacija postoji bez obzira da li je laktat izmeren prehospitalno, u prijemnoj ambulatni, na bolničkom odeljenju ili kad je pacijent već primljen u JIL (260–265). Takođe, korelacija postoji i kad se merenje koncentracije odnosi na inicijalnu vrednost laktata, njegov klirens, trend ili najveću koncentraciju tokom prva 24h od prijema, pa i ako je povišena vrednost laktata registrovana prvog dana lečenja sepse (261,266). Vensan (*Vincent*) sa sar. je velikom metaanalizom pokazao da povezanost smanjenja njegove koncentracije tokom vremena i preživljavanja nije ograničena samo na pacijente sa sepsom, nego i na druge grupe kritično obolelih. Pokazano je da su promene koncentracije u svim posmatranim grupama relativno spore, tako da su merenja laktata na svakih 1-2 sata verovatno dovoljna u većini akutnih stanja (267). Grupa danskih autora je u revijalnom članku iznela zaključak da sve pacijente koji pri prijemu u bolnicu imaju vrednost laktata u krvi iznad 2,5 mmol/l treba pažljivo pratiti u smeru bilo kakvog pogoršanja, a da kod pacijenata koji imaju čak i niži nivo laktata u krvi treba razmotriti potrebu za povremenim kontrolisanjem njegove vrednosti (268). Ovo potvrđuje i grupa brazilskih autora, u njihovoj studiji izvedenoj na pacijentima u teškoj sepsi ili septičnom šoku pokazano je da upravo granična koncentracija inicijalnog laktata od 2,5 mmol/l najbolje korelira sa 28-dnevnim mortalitetom (AUC 0,7 95% IP 0,62-0,79) sa senzitivnošću od 67,4%, specifičnošću 61,7% i negativnom prediktivnom vrednošću od 94,2% (269). Šapiro (*Shapiro*) sa sar. je pokazao da se pri vrednostima laktata većim od 4 mmol/l na odeljenju hitnog prijema rizik od smrtnog ishoda se petostruko povećava u odnosu na ostale pacijente sa sumnjom na infekciju (270).

U našoj studiji je pokazana pozitivna korelacija najveće koncentracije laktata u prva 24h od prijema u JIL sa mortalitetom. Takođe, multivarijantnom analizom je pokazano da je laktat nezavisan prediktor mortaliteta. Prema našim rezultatima, najviša koncentracija laktata u prva 24 h je statistički značajno povezana sa smrtnim ishodom čiji je količnik šansi 1,161 (95% IP 1,011-1,333), gde se sa povećanjem koncentracije laktata za 1 mmol/l povećava rizik od smrtnosti za 16,1%. Granična vrednost laktata povezana sa 28-dnevnim mortalitetom u sepsi (teška sepsa i sepsa 3) je iznosila 2,32 mmol/l, sa osetljivošću 62,7% i specifičnošću 59,6%. U jednoj od najvećih objavljenih studija koja analizira korelaciju laktata sa mortalitetom u sepsi (28,150 pacijenata u 218 bolnica iz SSC baze podataka) Kejslerli (*Casserly*) sa sar. je posmatrao ovu povezanost u 4 različite grupe pacijenata. Bez obzira da li je laktat izmeren kod pacijenata sa teškom sepsom odnosno septičkim šokom unutar prvih 6 sati od prijema ili kasnije, u prisustvu ili odsustvu hipotenzije, sve ove četiri grupe imale su statistički značajan količnik šansi za bolnički mortalitet za povećanje laktata za jednu

jedinicu. Povezanost povišenog laktata i bolničkog mortaliteta je najizraženija (KŠ 1,26; 95% IP 1,21–1,32; $p < 0,001$) kod hipotenzivnih pacijenata čiji je laktat izmeren nakon više od 6 sati, dok je povezanost najslabija (KŠ 1,07; 95% IP 1,03–1,11; $p = 0,001$) kod nehipotenzivnih pacijenata sa izmerenim laktatom unutar prvih 6 sati (258). Korelacija laktata i mortaliteta je pokazana i kod izrazito visokih koncentracija laktata. Garipur (*Gharipour*) je sa internacionalnom grupom saradnika analizirao sve kritično obolele pacijente iz MIMIC III baze podataka (*Medical Information Mart for Intensive Care III – MIMIC III*) sa maksimalnom koncentracijom laktata ≥ 10 mmol/l. Njihovi rezultati pokazuju da su maksimalni nivo laktata u prva 24h i klirens laktata nakon 12h klinički korisni prognostički parametri za pacijente sa teškom hiperlaktatemijom. Korelacija maksimalne 24h koncentracije laktata ove grupe pacijenata sa mortalitetom u JIL ima veći količnik šansi u odnosu na gore navedena ispitivanja, uključujući i naše (KŠ 1,42; 95% IP 1,35–1,49; $P < 0,001$). Inače, u Garipurovoj studiji u podgrupi pacijenata sa sepsom čak 82,3% je preminulo u prisustvu ovako izražene hiperlaktatemije, dok je u našoj samo 4 pacijenta imalo ovako visoke vrednosti laktata od kojih je troje preminulo (266). Istu bazu podataka (MIMIC III) proučavala je i kineska grupa istraživača. Čen (*Chen*) sa sar. je selektovao pacijente sa sepsom i inicijalno povišenom koncentracijom laktata nakon prijema u JIL (laktat ≥ 2 mmol/l) i dokazao da je rano merenje koncentracije laktata povezano sa nižim 28-dnevnim mortalitetom, dok ga svaki sat odlaganja povećava za 4% na sat (95% IP 1.02–1.05; $p < 0.001$). Zaključili su da je verovatno ovaj efekat posledica ranijeg ordiniranja vazopresorne terapije. Dodatno, pokazali su da provera koncentracije laktata nakon 3h takođe utiče na mortalitet (271).

Ogroman broj dokaza o prediktivnoj moći i korelaciji laktata sa smrtnim ishodom je uticao i na promenu same definicije sepse (Sepsa 3 definicija), te je njegova povišena vrednost jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze septičnog šoka upravo sa ciljem precizne kategorizacije najtežih pacijenata (16,23). Radna grupa za definiciju sepse je na osnovu sistematičnog pregleda metaanaliza, rezultata anketa i kohortnih studija odlučila da, principom konsenzusa, nivo serumskog laktata od 2 mmol/l bude određen kao granična vrednost za kriterijum nove definicije septičnog šoka uz obrazloženje da je na taj način identifikovana najniža vrednost laktata nezavisno povezana sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda (16). Ovome u prilog idu i rezultati naše studije, s obzirom da je pokazano da je kod pacijenata sa septičnim šokom granična vrednost laktata od 2,35 mmol/l najniža koja je povezana sa mortalitetom. Takođe, laktat je neizostavan deo vodiča za lečenje sepse te je prema aktuelnim SSC preporukama potrebno izmeriti njegovu koncentraciju kod pacijenata sa

infekcijom i ukoliko je ta vrednost povišena (>2 mmol/l) potrebno je ponoviti merenje unutar 2-4h, a ukoliko je ta vrednost ≥ 4 mmol/l preporučuje se hitna nadoknada tečnosti, kao što je navedeno u uvodnom delu ove disertacije (125,142). Međutim, važno je napomenuti da ukoliko se klirens laktata postavi kao cilj resuscitacije pacijenta u sepsi tj. septičnom šoku, dolazi se u rizik prekomernog davanja tečnosti i nepotrebne upotrebe inotropnih lekova sa nizom komplikacija, fenomena koji je poznat pod pojmom "*over resuscitation*". Drugi parametri, tj. pokazatelji lošeg dopremanja kiseonika mogu da služe kao vodič u ovoj fazi terapije, što je odlično prikazano na primeru praćenja vremena kapilarnog ponovnog punjenja u ANDROMEDA-SHOCK studiji (272). Zanimljiv koncept je predložio Gatinoni (*Gattinoni*) sa saradnicima, da se na osnovu saturacije kiseonikom centralne venske krvi ($ScvO_2$) proceni da li je povišena koncentracija laktata posledica smanjenog dopremanja kiseonika (pacijenti sa niskom $ScvO_2$) ili njegove smanjene upotrebe na nivou tkiva (pacijenti sa visokom $ScvO_2$) i na osnovu toga usmeri nadoknada volumena, a ne isključivo na osnovu koncentracije laktata univerzalnim pristupom (273).

Iz svega navedenog se zaključuje da je laktat veoma dobar prediktor mortaliteta u sepsi, da njegovo rano merenje omogućava pravovremeno prepoznavanje kritično obolelih pacijenata, kao i da poznavanje njegove vrednosti, kako inicijalne tako i promene koncentracije tokom vremena, pomaže u donošenju adekvatnih terapijskih odluka.

5.2. Vrsta prijema

Ocem intenzivne medicine se smatra danski anesteziolog Bjorn Ibsen (*Björn Ibsen*). Ibsen je u bolnici Blegdam u Kopenhagenu (Danska) prvi put u istoriji koristio produženu mehaničku ventilaciju u lečenju obolelih u velikoj epidemiji poliomijelitisa avgusta 1952. godine, a 1953. godine otvorio prvu jedinicu intenzivnog lečenja (274). Stoga, *intenzivna nega* ili *intenzivna terapija*, odnosno *intenzivna medicina* je mlada disciplina i predstavlja skup specifičnih dijagnostičkih i terapijskih procedura i manuelnih veština, sofisticirane tehnologije, integrisanog multidisciplinarnog odlučivanja i specijalno obučenog lekarskog i sestričkog kadra usmeren ka lečenju kritično obolelih pacijenata. Tretman ovih pacijenata se najčešće sprovodi u jedinicama intenzivnog lečenja, koje se nazivanju i jedinice intenzivne nege, na engleskom jeziku *intensive care unit* (ICU), različitih nivoa lečenja. Prema aktuelnim pravilnicima Republike Srbije jedinica intenzivne nege u kojoj je sprovedeno naše istraživanje (JIL IPBV) ispunjava kriterijume jedinice intenzivne nege nivoa 3, dok Jedinica poluintenzivne nege IPBV ima karakteristike nivoa 2. Takođe, i prema klasifikaciji

predloženoj od strane grupe eksperata ispred Svetske federacije udruženja intenzivne medicine (*World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine – WFSICCM*), kao i od strane SCCM-a, JIL IPBV takođe ima karakteristike JIL-a najvišeg nivoa, odnosno nivoa 3, s obzirom da pruža kompletan spektar invazivnih i neinvazivnih tehnologija za kontinuirano praćenje i održavanje života, služi kao regionalni resurs za zbrinjavanje kritično bolesnih pacijenata i aktivno učestvuje u razvoju intenzivne nege kroz istraživanje i edukaciju (275,276).

Donošenje odluka o prijemu pacijenta u JIL je deo svakodnevnog posla svakog intenziviste. Prijem pacijenta u JIL treba da podrazumeva da benefit pružanja životno održavajućih mera, koje često podrazumevaju sedaciju i paralizu pacijenta, mehaničku ventilaciju, zamenu bubrežne funkcije, dugotrajno lečenje bez mogućnosti kontakta sa svojim bližnjim i sl. prevazilazi rizike odnosno štetnosti ovih intervencija. S obzirom na težinu kritične bolesti prijem u jedinicu intenzivnog lečenja svakako predstavlja jedan od najvažnijih životnih momenata samog obolelog. Odluku o prijemu je često potrebno doneti brzo i veoma često je donosi lekar u ime pacijenta, dok odluka o neprimanju u JIL uglavnom nosi težinu neizbežnog smrtnog ishoda. Kolege iz Južnoafričke Republike (Gopalan (*Gopalan*) i Peršad (*Pershad*)) zaključili su, analizom relevantnih istraživanja u veoma sadržajnom revijalnom članku, da odrednice za donošenje ovih odluka zavise od pacijenta, lekara i okoline. Sistematičnom analizom objavljenih radova iz ove oblasti su identifikovali da su najčešći faktori koji utiču na proces odlučivanja o prijemu u JIL težina i reverzibilnost akutne bolesti, prisustvo i težina komorbiditeta, starost pacijenta, njegov funkcionalni status, stanje svesti i želje, zatim, iskustvo samog lekara i njegova procena kvaliteta života pacijenta, kao i raspoloživost bolničkih postelja (277). Skoring sistemi i razni prediktivni modeli pomažu u objektivizaciji težine kliničke slike, a rukovođenje ovim odlukama je, u optimalnim uslovima, definisano vodičima koji su usklađeni sa zdravstvenim sistemom određene države ili regije. Dodatno, sa ciljem poboljšanja sigurnosti pacijenata koji se pogoršavaju na regularnim bolničkim odeljenjima i njihovog pravovremenog premeštaja na odeljenja viših nivoa lečenja, u mnogim zemljama je uveden sistem timova za brzi odgovor, odnosno hitno reagovanje, u anglosaksonskoj literaturi se najčešće nazivaju *rapid response team(s)* (RRT) (278). Postoji veliki broj dokaza da na ishod intenzivne terapije utiču faktori koji su prethodili momentu prijema u JIL, kao i kvalitet nege van JIL-a, međutim, ostaje diskutabilno da li je sama vrsta prijema u smislu njegovog porekla i nezavisni prediktor mortaliteta ili je udružen sa drugim parametrima.

U našoj studiji od 307 ispitanih pacijenata skoro jedna trećina (32%) u JIL je primljena iz druge ustanove, sa odeljenja IPBV-a je primljeno 30% pacijenata, a najmanje pacijenata 12% je primljeno iz Poluintenzivne jedinice (odeljenje poluintenzivne nege - PIN) IPBV-a. Najveća stopa smrtnog ishoda unutar 28 dana od prijema u JIL bila je kod pacijenata koji su primljeni iz PIN-a IPBV-a (58,3%), a najmanja (48,5%) kod pacijenata primljenih iz druge ustanove, dok je mortalitet kod pacijenata primljenih iz Prijemne ambulante IPBV-a i odeljenja IPBV-a stopa smrtnosti je bila skoro jednaka (53,8 i 53,3%). Ova razlika u mortalitetu u odnosu na vrstu prijema nije bila statistički značajna ($p > 0,05$).

Nekoliko relevantnih studija je pokazalo da se ishod lečenja pacijenata sa sepsom razlikuje u zavisnosti od njihove lokacije neposredno pre prijema u JIL. U okviru velike multicentrične studije prevalencije sprovedene u 1265 JIL-ova u 75 država sa preko 14 hiljada uključenih pacijenata (EPIC II studija) analizirana je i povezanost porekla prijema u JIL sa mortalitetom i pokazano je da pacijenti primljeni sa bolničkih odeljenja imaju značajno povećan mortalitet (KŠ 1,3; IP 95% 1,08-1,57, $p < 0,01$) u poređenju sa pacijentima premeštenim iz operacione sale, iz druge bolnice ili primljenih spolja direktno u JIL, odnosno sa odeljenja za hitnu medicinsku pomoć (OHMP) (na engleskom jeziku se takvo odeljenje naziva *emergency department* - ED) (279). Ovaj rezultat je u skladu sa zapažanjima iznetim u okviru SSC vodiča za lečenje sepse, sa rezultatima drugih kliničkih ispitivanja (Jili (*Yealy*); Pik (*Peake*); Mounsi (*Mouncey*); Pael (*Powell*)), kao i izveštajem u okviru američkih nacionalnih preporuka za bezbednost pacijenata (144,146,167,280,281). S obzirom na brojne dokaze da su rano prepoznavanje sepse, rano ordiniranje antimikrobne terapije, rana resuscitacija i efikasna kontrola izvora infekcije ključne odrednice ishoda lečenja ovih pacijenata dolazi se do pretpostavke da je upravo razlika u ovoj dinamici najveća prednost koju pruža OHMP u odnosu na bolničko odeljenje (282). Kada se analiziraju rezultati našeg istraživanja i porede sa rezultatima navedenih studija, važno je napomenuti da se u Prijemnoj ambulanti IPBV-a dominantno vrši trijaža i rana djagnostika, uglavnom samo sa hitnim i kratkotrajnim terapijskim intervencijama, te se lečenje skoro u potpunosti sprovodi na regularnim odeljenjima, odnosno jedinicama intenzivnog lečenja nivoa 2 ili 3. U opservacionoj studiji sprovedenoj od strane Mockus (*Motzkus*) sa sar. pacijenti sa sepsom primljeni na JIL sa bolničkih odeljenja su takođe imali značajno veći mortalitet od pacijenata primljenih sa OHMP. Nakon stratifikacije prema prethodnom trajanju lečenja otkrili su povećanu stopu smrtnosti kod pacijenata sa najkraćom (<2 dana) i najdužom (>7 dana) dužinom boravka na bolničkom odeljenju pre prijema na JIL u poređenju sa grupom sa

boravkom od 2 do 7 dana. Prepostavili su da su razlozi povećanog mortaliteta ove dve grupe pacijenata verovatno posledica neadekvatne trijaže sa jedne strane i razvoja infekcije izuzetno virulentnim bolničkim bakterijama i drugim imunokompromitujućim faktorima kod pacijenata koji su dugo prethodno lečeni, sa druge (167). Higin (Higgins) sa sar. je takođe pokazao da dužina perioda proteklog od početka bolesti do prijema pacijenta u jedinicu intenzivne nege utiče na ishod lečenja teške sepse kao i dužinu boravka u JIL-u, a samim tim i na troškove lečenja. U okviru IMPACT projekta su na uzorku od skoro 11 hiljada pacijenata (34 JIL-a iz 27 bolnica) pokazali povezanost dužine lečenja pre prijema u JIL i mortaliteta (283). U našoj studiji nije pokazana statistički značajna razlika u broju dana hospitalizacije pre prijema u JIL u odnosu na smrtni ishod ni u jednoj grupi sepse.

S obzirom da rana identifikacija pacijenata sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda utiče na smanjenje mortaliteta, da bi se popunio jaz između redovnog bolničkog odeljenja i JIL-a u mnogim bolnicama u svetu su oformljena odeljenja poluintenzivne nege. U anglosaksonskoj literaturi se sa jednakošću koriste izrazi: *high-dependency unit*, *step-down* ili *step-up unit* i *intermediate care unit* (275). PIN je obično smešten u blizini JIL-a i pruža šire kapacitete nege od redovnih bolničkih odeljenja, ali ne do nivoa JIL-a, a jedna od najvećih razlika je količina upotrebe resursa, kako ljudskih tako i materijalnih, odnosno tehničkih. Prema SCCM preporukama za trijažu, prijem i otpust iz JIL-a, na njima se sprovode intervencije poput neinvazivne ventilacije, kao i upotreba oksigenoterapije preko nazalne kanile sa visokim protokom, postoji mogućnost kontinuiranog monitoringa, ordiniranja kontinuirane intravenske terapije poput vazodilatatorne i antiaritmične, a broj medicinskih tehničara u odnosu na broj pacijenata treba da bude $\leq 1:3$, za razliku od JIL-a gde bi taj odnos trebao da iznosi 1:1 do $\leq 1:2$ (276). Jedinica PIN-a IPBV-a u potpunosti je organizovana u skladu sa ovim preporukama. Uobičajeno se na odeljenja ovog tipa primaju relativno nestabilni pacijenti koji su u riziku od pogoršanja kliničke slike i posledičnom potrebom za lečenjem u JIL-u ili se u PIN primaju pacijenti prethodno lečeni u JIL-u, čiji nastavak lečenja na redovnom odeljenju još uvek nije potpuno bezbedan. Inocenti (Inocenti) sa sar. je pokazala i da adekvatno korišćenje ovih odeljenja dovodi do smanjenja troškova lečenja pacijenta sa sepsom u poređenju sa sprovođenjem kompletnog lečenja u JIL-u (211). U našem uzorku je pokazan visok mortalitet pacijenata koji su premešteni iz PIN-a, kao i da su uglavnom premešteni pacijenti sa teškom kliničkom slikom sudeći prema APACHE II skoru (prosečno $22,1 \pm 7,56$). Činjenica da je u našoj studiji samo 36 (12%) pacijenata premešteno iz PIN-a je verovatno posledica činjenice da je veliki broj pacijenata sa sepsom inicijalno

stabilizovan u PIN-u te nije ispunjavao uključujuće kriterijume prilikom prijema u JIL, kao i da je lečenje određenog broja pacijenata sa sepsom kompletno sprovedeno u PIN-u.

Bolnice se međusobno razlikuju u mogućnostima sprovođenja specifičnih, specijalističkih ili subspecijalističkih procedura kao i u tome koji nivo lečenja mogu da pruže kritično obolelim pacijentima. Prirodna je težnja da se najteži pacijenti premeste na mesto gde se može pružiti najviši nivo nege. Postoje i dokazi koji potvrđuju opravdanost ovog stava, kao što je pokazano u CESAR studiji da transfer pacijenata sa teškim ARDS-om u centre osposobljene za sprovođenje EKMO procedure dovodi do poboljšanja ishoda lečenja (284). Međutim, interhospitalni transport nosi rizik mnogih neželjenih događaja vezanih za sam transport, kao i konsekvence samog premeštanja u drugu ustanovu, uključujući i udaljenost od porodice pacijenta. Pojedine studije ukazuju na povećan mortalitet kod pacijenata primljenih u JIL iz druge ustanove, a Durajraž (*Durairaj*) sa sar. je u retrospektivnoj kohortnoj studiji pokazao da je udaljenost između bolnica jedan od nezavisnih prognostičkih faktora mortaliteta kod pacijenata primljenih iz druge bolnice u JIL tercijerne ustanove. Zaključci njihovog istraživanja ukazuju da na ishod lečenja nakon interhospitalnog transfera utiču faktori porekla sistema organizacije i karakteristike samog pacijenta (285). Raš (*Rush*) sa sar. je analizom bolničkih prijema na nivou 22 savezne američke države pokazao da interhospitalni premeštaj pacijenata sa sepsom koji zahtevaju mehaničku ventilaciju nije povezan sa poboljšanim ishodom lečenja u poređenju sa paralelnom kohortom čije lečenje je nastavljeno ustanovi u kojoj je i započeto. Pri tome, ova intervencija je bila povezana sa produženim ukupnim trajanjem bolničkog lečenja (12,8 dana vs 9,1 dan, $p < 0,01$), te se postavlja pitanje opravdanosti ovakvog transporta (286). Gerber (*Gerber*) sa saradnicima je pokazao da je premeštaj iz JIL-a druge bolnice povezan sa značajno povećanim mortalitetom u poređenju sa premeštajem iz OHMP-a druge ustanove (21% vs 33%; $p = 0,0031$) (287). Drugi istraživači nisu uspeli da dokažu značajnost razlike u ishodu lečenja ove dve grupe pacijenata, stoga je i u vodiču SCCM-a zaključeno da trenutno ne postoji dovoljno dokaza ni za ni protiv transfera na nivou JIL-a dve ustanove (276). U našoj studiji smo takođe poredili mortalitet između pacijenata koji su premešteni sa odeljenja druge ustanove i iz JIL-a druge ustanove i statistički značajna razlika je viđena kod pacijenata premeštenih iz Koronarne jedinice IKVBV. Činjenica da su pacijenti koji su primljeni iz Koronarne jedinice IKVBV imali veći mortalitet u odnosu na pacijente koje su primljeni iz ostalih drugih ustanova ne iznenađuje kad se uzme u obzir organizaciona struktura i fizička povezanost dve ustanove, IPBV i IKVBV. Naime, iako se radi o dve različite institucije, obe

su u istoj zgradi, tako da transport pacijenata između dve bolnice ima više karakteristike intrahospitalnog nego interhospitalnog transporta. Ovo omogućava premeštaj težih pacijenata što potvrđuje i podatak da je najveća prosečna vrednost APACHE II skora od svih podgrupa prijema iz druge ustanove bila upravo kod pacijenata koji su primljeni iz Koronarne jedinice IKVBV ($23,60 \pm 8,20$). Nakon multivarijantne analize, premeštaj iz Koronarne jedinice IKVBV ne predstavlja nezavisan prediktor smrtnog ishoda. Uzimajući u obzir sve navedeno, najefektivniji pristup interhospitalnom transferu pacijenata bi bio baziran na individualnom principu, uzimajući u obzir i lokalne geografske i organizacione karakteristike. Razvoj telemedicine nudi velike mogućnosti u modifikaciji procesa premeštaja između ustanova. Ova strategija je potencijalno veoma korisna u podršci manjim, regionalnim bolnicama, može da utiče na poboljšanje ishoda lečenja u JIL-u, a Fortis (*Fortis*) sa saradnicima je pokazao i da je njena implementacija udružena sa smanjenjem interhospitalnog transporta (288,289).

U našoj studiji vrsta prijema, u smislu njegovog porekla, nije bio nezavisan prediktor mortaliteta nego je povezan sa drugim faktorima. Analizom naših rezultata i rezultata objavljenih studija drugih istraživača dolazi se do zaključka da povezanost vrste prijema i ishoda lečenja zavisi od parametara vezanih za samo stanje pacijenta, regionalnu organizaciju zdravstvene službe, kao i organizaciju unutar same bolnice. Dalja istraživanja i ulaganja opravdano je usmeriti ka projektima poboljšanja kvaliteta baziranih na ranom prepoznavanju kritično obolelih pacijenata sa ciljem smanjenja mortaliteta u sepsi. Takođe, neophodno je uvek objektivno razmotriti indikacije i opravdanost transfera pacijenta u drugu ustanovu te proceniti odnos eventualne koristi i rizika premeštaja i u skladu sa tim doneti odluku o istom.

5.3. Komorbiditeti

Hronični komorbiditeti su česti kod kritično bolesnih pacijenata i mogu uticati na akutnu bolest, vrstu i intenzitet pružene nege kao i na ishode lečenja u jedinici intenzivne nege. Takođe, prisustvo udruženih bolesti može povećati rizik od nastanka mnogih komplikacija kao i učestalost rehospitalizacija, odnosno ponovnih prijema u JIL (290). Navedeno se odnosi ne samo na pacijente sa sepsom, nego sveukupno na akutno kritično obolele (179).

Rizik od nastajanja sepse

S obzirom na ključnu ulogu imunološke reakcije na infekciju u patogenezi sepse, ne iznenađuje da je incidenca sepse veća kod pacijenata koji imaju hronične bolesti koje

kompromituju imunitet. Ovo se posebno odnosi na pacijente koji boluju od karcinoma, sindroma stečene imunodefijencije, šećerne bolesti (*diabetes mellitus* – DM), hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) kao i na pacijente koji su na hroničnom programu dijalize ili na imunosupresivnoj terapiji. Primera radi, pacijenti koji su na hroničnom programu dijalize su u 40 puta većem riziku od obolevanja od sepse u odnosu na ostale, a pacijenti koji imaju mijeloidnu leukemiju imaju čak 65 puta veći rizik od ostalih, tj. pacijenata bez ranijih bolesti (291,292). Rizik od nastanka sepse inače nije isti za sve vrste karcinoma, naime, ovo je ipak ekstrem, rizik je 4 do 10 puta veći u odnosu na odrasle bez karcinoma (292,293). Pacijenti sa dijabetesom, od koga boluje skoro pola milijarde ljudi na planeti, imaju 2,5 puta veći rizik od hospitalizacije usled sepse u poređenju sa pacijentima koji nemaju šećernu bolest (294). Prema objavljenim podacima najvećih epidemioloških studija, više od polovine pacijenata (54-65%) kod kojih se razvije sepsa ima bar jednu hroničnu bolest (295). Najčešće su to: karcinom (11-17%), HOBP (10-15%), kongestivna srčanu bolest (11-16%), hronična bubrežna insuficijencija (5-12%) i šećerna bolest (3-23%) (36,49,204,292,296). Incidenca se razlikuje u odnosu na populaciju gde se vrši ispitivanje, a u našem uzorku 68,7% pacijenata je imalo bar jedan komorbiditet, najčešći su bili: bolest pluća (23,8%), kongestivna srčana bolest (23,5%), šećerna bolest (20,5%) i prisustvo malignog tumora unutar 5 godina (8,8%). Alravašdeh (*Alrawashdeh*) sa sar. je pokazao da detaljnom analizom elektronskih zdravstvenih kartona broj registrovanih komorbiditeta je mnogo veći kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog sepse u 373 američke bolnice, čak 97,4% pacijenata je imalo bar jedan komorbiditet (297). U toku sprovođenja našeg istraživanja se koristio Čarlsonov indeks komorbiditeta. Ovaj način praćenja pridruženih bolesti ima svoje prednosti jer je univerzalan, validiran i u upotrebi širom sveta, ali sa druge strane najviše se oslanja na podatke prikupljene prilikom uzimanja anamneze pacijenta i iz dostupne medicinske dokumentacije. Takođe, određenu limitaciju predstavlja i činjenica da se njime prati ograničen broj pridruženih bolesti, kao što je opisano u uvodnom delu ove disertacije i prikazano u Prilogu 3. Čarlsonov indeks komorbiditeta je još uvek najčešće korišćen alat za registrovanje i ocenu težine komorbiditetnih stanja u dostupnim radovima na temu sepse, što dodatno doprinosi upotrebljivosti naših rezultata s obzirom na mogućnost poređenja sa velikim brojem sličnih studija (206,298).

Veći procenat pacijenata sa bolestima pluća u našem uzorku je logična posledica činjenice da je naše istraživanje sprovedeno u ustanovi koja je dominantno specijalizovana za lečenje plućnih boelsti. Pacijenti sa dijabetesom imaju posebno izražen povećan rizik upravo

od infekcije donjih respiratornih puteva i urinarnog trakta (299). Ovim se može objasniti visok procenat pacijenata sa dijabetesom i u našoj studiji, s obzirom da je, kao što je spomenuto, 97,4% pacijenata našeg uzorka imalo pneumoniju kao izvor infekcije, a ostali urosepsu. Takođe i pacijenti sa kongestivnom srčanom bolešću najčešće razvijaju infekciju respiratornog trakta. Voker (*Walker*) je sa saradnicima pokazao da je kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom koji su preminuli usled sepse čak u 70% slučajeva izvor infekcije bio respiratorni trakt (300). Prilikom tumačenja učestalosti onkoloških pacijenata u našoj studiji treba uzeti u obzir da na prijem pacijenata sa karcinomom u JIL odlučuju faktori kao što su organizacija unutar ustanove, odnosno zdravstvenog sistema, kao i stadijum pridružene bolesti i procena o projektovanom kvalitetu i dužini života nakon eventualnog uspešnog ishoda lečenja kritične bolesti. S obzirom na napredak u razvoju terapije karcinoma sa značajno produženim preživljavanjem mnogih malignih bolesti, poslednjih godina se povećava i procenat onkoloških pacijenata koji se primaju u jedinice intenzivnog lečenja i koji dobijaju invazivnu organsku potporu koja podrazumeva mehaničku ventilaciju, intermitentnu dijalizu, vazopresornu terapiju i sl. (301).

Uticaj komorbiditeta na ishod

Kao što je napomenuto, mnoge prateće bolesti povećavaju rizik od nastanka sepse, ali ne utiču sve i na povećanje mortaliteta od iste. U našoj studiji najčešći komorbiditeti su bili bolest pluća, kongestivna srčana bolest, šećerna bolest i karcinom unutar 5 godina, gde jedino učestalost šećerne bolesti nije bila značajno veća u grupi preminulih pacijenata u odnosu na preživjele. Veliki broj pacijenata je bio star ≥ 65 godina (46,6%) i ta grupa pacijenata je takođe imala statistički značajno veću stopu mortaliteta unutar 28 dana od prijema u JIL. Komorbiditeti, izraženi Čarlsonovim indeksom, su nakon multivarijantne analize podataka iz našeg uzorka pokazali nezavisan prediktivni uticaj na mortalitet u sepsi, dok kod septičnog šoka i septičnog šoka 3 nije bio diskriminatorski faktor.

Šećerna bolest

Kao što je navedeno, pacijenti sa DM su skloni infekcijama, ali je uticaj DM na ishod lečenja u JIL upitan. Prema rezultatima nekih studija DM je povezan sa povećanim mortalitetom kod akutno obolelih pacijenata (302), međutim postoje studije sa oprečnim rezultatima (303), kao i istraživanja koja pokazuju da je uticaj neutralan (296,304), što je u skladu i sa rezultatima naše studije (58,7% vs 41,3%, $p=0,166$). Dve velike studije, Grejham (*Graham*) sa sar. i Stegenga (*Stegenga*) sa saradnicima, sprovedene u mešovitim JIL i sa

pacijentima sa sepsom utvrdile su povećan morbiditet, ali ne i razliku u mortalitetu kod pacijenata sa DM (296,304). Ove diskrepance u rezultatima se mogu objasniti činjenicom da u većini objavljenih radova autori nisu pravili razliku između insulin zavisnog i insulin nezavisnog dijabetes melitusa. Bek (*Beck*) i saradnici su posebnom metodologijom analizirali podatke istorija bolesti 120000 pacijenata sa sepsom iz danskog nacionalnog registra, tokom 18,5 godina. U njihovoj studiji insulin zavisni dijabetes melitus (DM1) je povezan sa povećanim rizikom od mortaliteta, dok insulin nezavisni (DM2) nije imao uticaj. Kada se kombinuju DM1 i DM2 takođe nije pokazan uticaj na mortalitet, naglašavajući važnu razliku u snazi povezanosti DM1 i DM2 u pogledu preživljavanja sepse (305). Povećani morbiditet i stopa komplikacija kod DM se objašnjavaju hroničnom disfunkcijom organa, kao posledicom DM i povezanim patofiziološkim promenama. Dijabetes može komplikovati lečenje kritično obolelog pacijenta usled hipoglikemije, hiperglikemije ili komplikacija specifičnih za DM. Nekontrolisana hiperglikemija povezana je sa lošijim ishodima. Retrospektivna opservaciona studija sprovedena od strane japanskih istraživača pokazala je da je veza između glikemije i smrtnosti možda jača kod nedijabetičara, što ukazuje na to da dijabetičari mogu imati drugačiji fiziološki odgovor na hiperglikemiju nego nedijabetičari (306). Zatim, novije studije pokazuju da je variranje koncentracija šećera u krvi povezano sa mortalitetom kod kritično obolelih pacijenata, a posebno kod pacijenata sa sepsom, sa zaključkom da smanjenje oscilacija glikemija kod hiperglikemičnih pacijenata deluje protektivno (307,308). Stoga, koncentraciju šećera u krvi je potrebno pratiti u akutnim stanjima, uzimajući u obzir fluktuacije koje su posledica infekcije, ordiniranih lekova, kao i ishrane. Prema aktuelnim preporukama većine međunarodnih asocijacija koncentracija šećera u krvi kod pacijenata sa sepsom treba da bude ispod 10 mmol/l, za regulisanje povišenih vrednosti se koristi insulin, dok se oralni antidijabetici privremeno obustavljaju tokom lečenja kritične bolesti (309,310). Takođe, posebnu pažnju je potrebno usmeriti na izbegavanje stanja hipoglikemije, kao i na rano prepoznavanje sistemskih komplikacija i disfunkcije organa prouzrokovanih DM (310).

Bolest pluća

U našem istraživanju značajno više preminulih pacijenata je imalo bolest pluća kao komorbiditet u odnosu na preživele (61,6% vs 38,4%, $p=0,047$). To je u skladu sa aktuelnim najznačajnijim epidemiološkim studijama (36,49,204,311). Relo (*Rello*) sa saradnicima je u multicentričnoj prospektivnoj studiji na pacijentima sa teškom pneumonijom pokazao da je kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom i emfizemom povišen JIL mortalitet i stopa mehaničke ventilacije (312). Pri tome, neuspeh neinvazivne mehaničke ventilacije, čiji su

prediktori povećana starost pacijenata i broj komorbiditeta, je još izraženije povezan sa povećanim mortalitetom. Pušenje je ne samo rizikofaktor hroničnih plućnih bolesti nego i karcinoma, šloga i kardiovaskularnih oboljenja, a kod kritično obolelih pacijenata je udruženo sa razvojem sepse i ARDS-a (313). Ova povezanosti inače nije izražena kod prethodno zdravih pacijenata lečenih u JIL usled traume, prema rezultatima studije koju je sproveo Fero (*Ferro*) sa saradnicima (314). HOBP predstavlja jedan od najvećih globalnih zdravstvenih problema sa procenjenom prevalencom od 12% i oko 3 miliona smrtnih slučajeva godišnje (29). U Srbiji je prevalenca HOBP visoka, prema studijama Vukoje sa sar. čak 22% pacijenata u opštoj praksi koji su pušači ili imaju nespecifične respiratorne simptome ima potvrđenu HOBP (315,316). Analizom HOBP pacijenata u Velikoj Britaniji, Vajldman (*Wildman*) sa sar. je pokazao da procenat HOBP pacijenata koji dožive otpust iz JIL može premašiti 75%, ali da prisustvo HOBP-a izrazito negativno utiče na dugoročno preživljavanje, s obzirom da čak 40% pacijenata premine unutar pola godine od kritične bolesti, dok preživeli imaju značajne posledice (317,318). Faktori rizika od JIL mortaliteta u navedenim studijama su starija dob, teška respiratorna bolest pre hospitalizacije, zatim postojanje kardiovaskularne, neurološke i bubrežne disfunkcije, kao i broj dana hospitalizacije pre prijema u JIL (318,319). Što se tiče uticaja invazivne mehaničke ventilacije, na kojoj je bila većina pacijenata u našoj studiji (90%), i ona je prema nekim studijama nezavisno povezana sa povećanim mortalitetom kod pacijenata sa HOBP-om (319–321). Budući da su bolesti pluća, pogotovo HOBP, posebno česta kod starijih osoba, povezana su sa drugim komorbiditetima, a sama plućna funkcija je hronično kompromitovana, lečenje ovih pacijenata u JIL zahteva posebnu pažnju naročito usmerenu na rano prepoznavanje organskog popuštanja kao i akutizacije respiratorne insuficijencije (295).

Kongestivna srčana bolest

Hronična srčana slabost (HSS) je oboljenje sa visokim mortalitetom, čak polovina pacijenata umre unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze, a četvrtina smrtnih ishoda je povezana sa sepsom, odnosno septičnim šokom (322). U našoj studiji bilo je značajno više preminulih nego preživelih pacijenata (69,4% vs 30,6% $p < 0,001$) sa kongestivnom srčanom bolešću. Ovo je u skladu sa patofiziološkim i kliničkim rezonovanjem da srčana disfunkcija pogoršava ishod lečenja u stanjima hemodinamske kompromitovanosti kao što su sepsa i septični šok. Većina dostupnih studija koje analiziraju HSS kod pacijenata sa sepsom potvrđuju ovu hipotezu, pogotovo za grupu pacijenata sa oslabljenom sistolnom funkcijom miokarda (323–326). Prabu (*Prabhu*) sa sar. je prikazao povećan mortalitet kod pacijenata sa

sniženom ejeccionom frakcijom (EF) gde je 44% preminulih pacijenata sa sepsom imalo EF <50% u poređenju sa samo 12% kod preživelih (323). Grupa autora iz Izraela (Alon (*Alon*) sa sar.) pokazala je porast mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom hospitalizovanih zbog sepse u poređenju sa pacijentima bez srčane insuficijencije (51% prema 41%). Takođe, hospitalizacija pacijenata sa HSS usled infekcije je imala povišen mortalitet u odnosu na druge indikacije za prijem u bolnicu (13% prema 8%) (324). Još veću razliku u mortalitetu je objavio Deger (*Dagher*) sa saradnicima, gde su pacijenti sa sepsom i HSS imali povišen bolnički mortalitet u poređenju sa grupom pacijenata bez HSS (57,5% vs 34,5%), odnosno pacijenti sa HSS su imali 2,7 puta veću šansu od smrtnog ishoda bolničkog lečenja sepse. Takođe povećan je bio i rani mortalitet (10,3% naspram 4,6% u prva 72h) dok je verovatnoća otpuštanja kući bila značajno niža (39,1% naspram 64,4%) (325). Voker (*Walker*) sa sar. je analizom 1802 pacijenta sa HSS u 4 engleske bolnice pokazao da se faktori rizika smrtnog ishoda od sepse razlikuju u odnosu na mortalitet usled progresivne srčane slabosti, iznenadne srčane smrti i ostalih ne-kardiovaskularnih uzroka. Oni koji su umrli od sepse bili su stariji, imali su veći broj trombocita i veću prevalencu HOBP-a od onih koji su umrli iz drugih razloga. (300). Oprečne rezultate su objavili Ulet (*Ouellette*) i Šah (*Shah*). U njihovoj studiji koja je poredila pacijente sa i bez HSS hospitalizovanih zbog sepse ishodi kliničkog lečenja se nisu razlikovali između dve grupe, ali su se prediktori mortaliteta razlikovali, što su povezali sa odrednicama dopremanja kiseonika (DO₂) (327).

Zbog preklapanja hemodinamskih efekata same sepse i srčane insuficijencije često dolazi do promena uobičajenog tretmana ove grupe pacijenata od strane lekara zbog bojazni od pogoršanja kliničke slike (328). Ovo se odnosi naročito na volumnu nadoknadu i upotrebu vazopresornih lekova, što čini okosnicu rane ciljane terapije u sepsi, dok je standardno lečenje srčane insuficijencije usmereno ka smanjenju „*preload-a*“ (pritiska punjenja srca) i „*afterload-a*“ (sistemske vaskularne rezistence). Analizom dostupnih studija Džons (*Jones*) sa sar. je zaključio da takva promena u terapijskom pristupu nema opravdanje zasnovano na dokazima i da adekvatna nadoknada tečnosti i upotreba vazopresora doprinosi poboljšanju ishoda lečenja pacijenata sa HSS, kao i dodavanje inotropa usled njihovog efekta na CO (322,328). Posebna pažnja se ipak savetuje kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom, kao što je grupa obolelih sa EF<15%, s obzirom na nedostatak jasnih dokaza o rizicima ili benefitima agresivne volumne resuscitacije (322). Pri tome, ne samo da tretman sepse utiče na srčanu funkciju, nego i medikamentozna terapija HSS ima svoje specifičnosti i nosi rizik pogoršanja ishoda lečenja septičnog pacijenta. Zatim i sama sepsa,

nezavisno od HSS, dovodi do srčanog popuštanja kod velikog procenta obolelih usled septične kardiomiopatije što može udruženo sa HSS takođe dodatno negativno uticati na ishod lečenja. Zbog svega navedenog, ova grupa pacijenata predstavlja specifičan klinički izazov i zahteva posebnu pažnju i monitoring. Razumevanje uloge HSS u sepsi i septičnom šoku je neophodno za adekvatnu procenu rizika, postavljanje prognoze i svrsishodnosti lečenja, odnosno određivanje terapijskih ciljeva, kao i usmeravanje odluka u samom tretmanu.

Maligni tumori

Maligne bolesti su takođe jedan od najvećih problema današnjice, a onkološki pacijenti imaju veći rizik od nastanka sepse i septičnog šoka u odnosu na opštu populaciju, dok je infekcija najčešće plućnog, intraabdominalnog ili porekla urinarnog trakta (301). Intrahospitalni mortalitet je takođe povećan kod ove grupe pacijenata, gde mortalitet pacijenata koji su na mehaničkoj ventilaciji može da premaši 80%. U našoj studiji značajno više pacijenata sa karcinomom je preminulo u odnosu na preživele (70,4% vs 23,6% $p=0,034$). U drugim, objavljenim, studijama je dokazano da samo prisustvo karcinoma predstavlja nezavisan faktor rizika od mortaliteta u sepsi, gde neke vrste karcinoma predstavljaju veći rizik od drugih. Najveći rizik od svih tipova karcinoma nosi karcinom pankreasa, potom multipli mijelom, leukemija, karcinom pluća i limfom (293). Prema rezultatima studije koju je sproveo Nejtan (*Nathan*) sa sar., prognostički faktori za intrahospitalni mortalitet onkoloških pacijenata sa sepsom i septičkim šokom jeste aktivni malignitet (nova dijagnoza ili progresija bolesti, tj. recidiv), hematološke neoplazme, polimikrobne infekcije, više disfunkcionalnih organa (gde su jetrena i kardiovaskularna disfunkcija najjači nezavisni prediktori), kao i SOFA skor, zatim potreba za mehaničkom ventilacijom, transfuzija eritrocita kod hematoloških pacijenata, potreba za vazopresorima kod neutropeničnih pacijenata i gori performans status. Rano prepoznavanje infekcije i odgovarajuća empirijska antibiotska terapija kao i rano uklanjanje intravaskularnih katetera kod neutropeničnih pacijenata imaju pozitivan uticaj na ishod lečenja (329). Prema poslednjem izveštaju Američkog društva za rak (*American Cancer Society*) mortalitet od karcinoma u SAD je smanjen za 27% u periodu od 2007-2016. godine i produžava se dužina života onkoloških pacijenata (330). Takođe, raste broj studija koje pokazuju poboljšanje stope preživljavanja septičnog šoka kod pacijenata sa karcinomom (331). Ove činjenice dovode do neminovnih promena u kriterijumima za prijem pacijenata koji imaju malignu bolest kao komorbiditet u jedinice intenzivne terapije, a optimizacija organizacije JIL dovodi

do poboljšanja ishoda lečenja i upotrebe resursa (331). Soares (*Soares*) sa saradnicima (ORCHESTRA grupa istraživača) retrospektivnom studijom na skoro 10000 onkoloških pacijenata primljenih u 70 JIL centara je pokazao da su prisustvo kliničkih farmaceuta u JIL, svakodnevne konsultacije onkologa i intenzivista zarad planiranja lečenja, kao i primena protokola povezani sa nižim bolničkim mortalitetom kod ovih pacijenata (332). Imajući u vidu uticaj karcinoma na ishod lečenja pacijenata sa sepsom izuzetno je važno rano prepoznavanje nastanka infekcije i organske disfunkcije, kao i bliska saradnja onkologa i intenzivista sa ciljem pružanja optimalnog tretmana ovim pacijentima.

Na našem uzorku nije pokazana razlika u mortalitetu kad su drugi komorbiditeti u pitanju. Analizom objavljenih studija koje analiziraju uticaj hroničnih bolesti na mortalitet u sepsi uviđa se da se rezultati donekle razlikuju među njima, ali zajedničko za većinu značajnih studija je povećan broj pacijenata sa HSS, bolestima pluća i malignitetom među preminulima (333). Ovo je takođe u skladu sa rezultatima naše studije. Učestalost ranijih bolesti i njihov uticaj na ishod lečenja su veoma detaljno analizirani i tokom pandemije COVID-a-19. Metaanalize pokazuju da su ubedljivo najčešći komorbiditeti bili hipertenzija, gojaznost i šećerna bolest. Prisustvo bilo koje hronične bolesti doprinosi lošem ishodu lečenja u različitoj meri, dok je učestalost hronične bubrežne insuficijencije, dijabetesa, hipertenzije, malignih bolesti, HOBP-a, kardio-cerebrovaskularnih bolesti i hronične bolesti jetre bila statistički značajno veća u najvećoj meri u smrtnim slučajevima COVID-a-19 (334,335).

Čarlsonov indeks komorbiditeta

Uticaj hroničnih bolesti na ishod lečenja sepse je još izraženiji kad je prisutno više od jednog komorbiditeta. Prediktivni modeli koji koriste multimorbiditet kao varijablu predikcije su se pokazali kao precizni u smislu korelacije sa mortalitetom (333,336–338). Od svih indeksa komorbiditeta Čarlsonov indeks, opisan u uvodnom delu disertacije, je najviše u upotrebi u svetskoj literaturi (339). Nastao je još 1984. godine kao prediktivni model jednogodišnjeg mortaliteta. Njegova metoda klasifikacije i kvantifikovanja hroničnih bolesti pruža jednostavnu, lako primenjivu i validnu metodu procene rizika i široko se koristi za određivanje težine komorbiditetnih stanja nehirurških i hirurških pacijenata u predviđanju ishoda od interesa (208,340). Ovaj indeks se takođe pokazao kao dobra promenljiva u prilagođavanju na modelima bolničkog mortaliteta kod kritično obolelih pacijenata i

doprinosi predikciji nezavisno od sličnih parametara drugih scoring sistema, poput hroničnih bolesti u APACHE II skoru (336).

U našoj studiji veće vrednosti CCI kod umrlih pacijenata su bile u grupama pacijenata sa teškom sepsom odnosno sepsom 3 i septičnog šoka, dok je u grupi pacijenata sa septičnim šokom 3 CCI bio veći kod preživelih pacijenata. Multivarijantna analiza je pokazala da je CCI nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata sa sepsom (teškom sepsom i sepsom 3).

Naši rezultati su u korelaciji sa rezultatima objavljenim od strane drugih istraživača. Ladha (*Ladha*) sa sar. je analizirajući uticaj komorbiditeta na mortalitet kod skoro 60 hiljada kritično obolelih pacijenata lečenih u JIL pokazao pozitivnu korelaciju CCI sa mortalitetom, čija je predikcija dodatno povećana u uticaju na dugoročni mortalitet. Konkretno, prediktivna moć za 30-dnevni mortalitet iskazana preko AUC je 0,65 u njihovoj studiji, što je manje nego u našoj (AUC mortalitet 28. dana = 0,67), uz napomenu da su Ladha i sar. analizirali ne samo pacijente sa sepsom nego sve pacijente primljene u 12 različitih JIL, uključujući i hirurške i nehirurške, i pokazali značajno poboljšanje predikcije za jednogodišnji mortalitet (AUC=0,72). Oltean (*Oltean*) sa sar. je analizirala uticaj komorbiditeta na bolnički mortalitet upravo kod pacijenata sa sepsom (prema sepsa 2 definiciji) i dobila je rezultate vrlo slične našim (AUC 0,68), kao i Junliang (*Yunliang*) i Inocenti (*Innocenti*) sa nešto slabijom korelacijom (*Yunliang*: AUC 0,56 odnosno *Innocenti*: AUC 0,6) (333). Indeksi komorbiditeta su pokazali bolji uticaj od samih demografskih podataka, slično rezultatima koje je dobio Šarabijani (*Sharabiani*), Durajraž (*Durairaj*) i mnogi drugi sa svojim saradnicima (285,298,341). Mnoge studije su pokazale da CCI bolje ili jednako dobro korelira sa mortalitetom u poređenju sa scoring sistemima baziranim na akutnim fiziološkim parametrima, pogotovo ako se kombinuje sa starošću pacijenta, polom i vrstom prijema (337,342,343). Upotrebom metoda mašinskog učenja može se dodatno poboljšati preciznost predikcije (344). Iako su Kuač (*Quach*) i mnogi drugi istraživači pokazali da scoring sistemi bazirani na akutnim fiziološkim parametrima, kao što su APACHE i SAPS, mogu imati bolju moć predikcije u odnosu na CCI, univerzalna je konstatacija da su komplikovaniji za kalkulaciju i njihovo računanje zahteva više vremena, dok CCI je jednostavno i brzo izračunat već na samom prijemu u JIL ili ranije (345). Takođe, CCI se precizno može generisati iz administrativnih baza ili elektronskih kartona pacijenata upotrebom automatskih digitalnih algoritama što dodatno pojednostavljuje njegovu upotrebu (341,346).

Osim za kritično obolele pacijente lečene u JIL, dobra diskriminacija CCI u predviđanju smrtnog ishoda lečenja potvrđena je u i drugim podgrupama bolesti, kao što su karcinom, bubrežne bolesti i moždani udar (347). Korelacija težine i broja komorbiditeta, iskazanih Čarlsonovim indeksom, sa mortalitetom je dokazana i analizom pacijenata obolelih od COVID-a-19 (348,349). Osim dobre korelacije sa mortalitetom, pokazano je da preživeli pacijenti koji su lečeni u JIL sa većim CCI imaju povećan rizik od ponovne hospitalizacije (346). Takođe, dostupne studije ukazuju da je veći CCI je povezan i sa produženom mehaničkom ventilacijom kritično obolelih, kao i dužom hospitalizacijom (246,350,351).

Sve navedeno pokazuje značaj prethodne istorije bolesti u predviđanju mortaliteta kod pacijenata sa sepsom, a samim tim i važnost ovih podataka u kliničkom odlučivanju i postavljanju terapijskih ciljeva.

5.4. Model predikcije

Opšti cilj ove disertacije je bio da se utvrdi koji su nezavisni prediktivni faktori mortaliteta na 28. dan od prijema pacijenata u sepsi u jedinicu intenzivne nege i da se kreira model za predikciju smrtnog ishoda.

Prediktivni modeli imaju za cilj da upotrebom dostupnih podataka predvide neke događaje, stanja ili ishode koji se još uvek nisu desili. Kao što je navedeno u uvodnom delu disertacije, prediktivni modeli u medicini su na prvom mestu namenjeni kliničkoj praksi, a koriste se i u istraživanju i administraciji.

U medicinskoj literaturi postoji nekoliko hiljada razvijenih i validiranih modela predikcije. Mnogi su formirani za istu ciljnu populaciju i iste ishode, a razvojem personalizovane medicine njihov broj se permanentno povećava. Primera radi, postoji više od 60 modela vezanih za rak dojke, više od 250 modela u ginekologiji i akušerstvu i skoro 800 modela za predviđanje ishoda u kardiovaskularnim bolestima (172). Oblast intenzivne medicine i sepsa kao hitno stanje su posebno pogodni za produkciju i upotrebu prediktivnih modela s obzirom na dinamiku promena kliničke slike, značaj ranog prepoznavanja kliničkog pogoršanja i pravovremenih intervencija, kao i ogroman broj dostupnih podataka, pogotovo u eri eruptivnog razvoja zdravstvene informatike. Iako je od prvog nastalog bodovnog sistema do danas prošlo više od 40 godina (TISS, objavljen 1974. godine) i dalje u su sistemi bodovanja nastali upotrebom metoda logističke najčešće korišćeni prediktivni modeli u intenzivnoj medicini (352). Korišćenje digitalnih tehnologija sa ciljem razvoja novih,

preciznijih modela predikcije ishoda od interesa, odnosno sistema za podršku kliničkom odlučivanju, je u uzletu, velikim delom zahvaljujući i razvoju metoda mašinskog učenja.

Skoring sistemi koji se dominantno koriste u intenzivnoj medicini su opisani u uvodnim poglavljima ove teze, a u Tabeli 5.1 su uporedno prikazani. Veličina uzorka za razvoj modela je rasla tokom godina, ali to nije dovelo do impresivnog poboljšanja predikcije u vidu promene AUC, s obzirom da je od najstarijeg do najnovijeg modela AUC je poboljšán samo sa 0,85 na 0,9. Stavljánje naglaska na fiziološke parametre i dijagnostičke grupe u APACHE skoru je veoma važna karakteristika ovog modela i omogućáva pružanje osnovnog nivoa informacija o težini bolesti pacijenta, dobro funkcionisanje u različitim kliničkim okolnostima i poređenje JIL-ova. APACHE II model, iako nastao još 1985. godine, je najkorišćeniji prediktivni model u intenzivnoj medicini, što ne iznenađuje kad se uzme u obzir dužina njegove upotrebe, jednostavnost i činjenica da je lako dostupan i besplatan za razliku od njegovih naslednika APACHE III i IV. Takođe, to je najčešće validiran model, a korišćen je i u našoj studiji (179,344).

Tabela 5.1. Najčešće korišćeni prediktivni modeli bolničkog mortaliteta u JIL (352)

Model	APACHE II	APACHE III	APACHE IV	ICNARC	MPM-II	MPM-III	SAPS 2	SAPS 3
Objavljen	1985	1991	2006	2007	1993	2007	1993	2005
N prijema	5815	17440	110558	216626	19124	124855	13152	16784
N Dg	50	78	115	101	0	5	0	13
AUC	0,85	0,9	0,88	0,87	0,82	0,82	0,86	0,85

APACHE = *Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation*, MPM = *Mortality Probability Model*, SAPS = *Simplified Acute Physiology Score*, N = broj, N Dg = broj dijagnostičkih grupa, AUC = *area under curve*

Međusobno poređenje prognostičkih modela zahteva prospektivnu validaciju na dovoljno velikom i nezavisnom uzorku, koristeći podatke identičnih pacijenata (193). U našoj studiji najbolju predikciju mortaliteta je pokazao APACHE II skor (AUC 0,7) u poređenju sa CCI (AUC 0,669) i SOFA skorom (AUC 0,625). Korelacionom analizom uočena je pozitivna veza ovih sistema bodovanja, povećanje jednog je povezano sa povećanjem drugog i obrnuto, a najveća povezanost je bila između APACHE II i SOFA skora ($r=0,634$; $P=0,000$). Istaknuti eksperti iz ove oblasti (Krejmer (*Kramer*), Higinis i Cimerman (*Zimmerman*)) zajednički su publikovali 2014. godine studiju u kojoj su poređene tačnosti predviđanja mortaliteta najnovijih verzija tri najkorišćenija modela: APACHE IVa, MPM0-III i rekalisiranog MPM0-III modela (*ICU Outcomes Model – ICOM*) na uzorku od 174 hiljade prijema u JIL od 2008-

2012. godine. Zaključak njihove studije je da je APACHE IVa imao najbolju diskriminaciju i kalibraciju (193). Ista grupa autora je 2015. godine objavila studiju u kojoj je poredila performanse APACHE IV i ICOM modifikacije MPM0-III modela na nivou različitih JIL-ova (47 JIL-ova 2008-2013. godine). Performanse su bile podudarne u samo 45% JIL-ova. Stratifikacija prema karakteristikama pacijenta i institucijama ukazala je da su jedinice u kojima se leče teže oboleli pacijenti i one sa većim procentom pacijenata na mehaničkoj ventilaciji imale najneujednačeniji standardizovani odnos mortaliteta između dva prediktivna modela (194). Ovaj zaključak je od ogromne važnosti i u definisanju performansi i upotrebljivosti našeg prediktivnog modela s obzirom na težinu pacijenata u našem uzorku i činjenicu da je 93% pacijenata mehanički ventilirano. Svi ovi navedeni, ujedno i najčešće korišćeni, bodovni sistemi su razvijeni za upotrebu u mešovitim grupama pacijenata u JIL-u i imaju diskutabilnu preciznost unutar konkretnih podgrupa. Stoga, postoji trend razvoja prognostičkih modela specifičnih za određena oboljenja (183). Naš model je formiran u jednom centru i na jednoj dijagnostičkoj grupi. Dolazi se do zaključka da bi optimalna upotreba našeg modela bila u vidu alata u okviru procene ili projekta poboljšanja kvaliteta unutar ove jedinice intenzivne nege.

Veoma bitan segment razvoja svakog modela predstavlja uzimanje i obrada podataka. Sakupljanje podataka potrebnih za formiranje našeg modela je velikim delom podržano integrisanim bolničkim informacionim sistemom (IBIS) koji se koristi u IPBV-u, međutim podaci poput komorbiditeta za Čarlsonov skor, kao i deo podataka o vitalnim i sličnim parametrima neophodnih za kalkulaciju APACHE II i SOFA skora su prikupljeni manuelno. Manuelno unošenje podataka usporava razvoj modela predikcije, a nosi i rizik neuzetih ili pogrešno unetih parametara. Na primeru ACUITY modela predikcije, koji je sličan APACHE sistemu, se vidi moguć metod prevazilaženja ovog problema. Rekalibracijom ACUITY 2016 modela uklanjanjem parametara: tip pacijenta, imunosupresija i razlog za prijem u JIL, ali dodavanjem Dijagnostičkih Srodnih Grupa (DSG) formiran je ACUITY 2019 koji je potpuno automatizovan i po pitanju unosa varijabli, kao i same kalkulacije unutar modela (352,353). Potpuno automatizovani sistemi mogu omogućiti i uključivanje laboratorijskih vrednosti, kao i raznih „omika“ (genomika, metabolomika i sl.) koji su deo brojnih savremenih istraživanja u oblasti prediktivne medicine. Takođe, automatizovano i uniformno registrovanje parametara i prikupljanje podataka omogućava sažimanje istovrsnih varijabli iz različitih centara širom sveta što ima za rezultat ogroman broj upotrebljivih podataka i otvara nebrojene mogućnosti analize modernim računarskim alatima. Veliku prepreku ovom

globalnom pristupu predstavlja nepostojanje zajedničkog formata i nomenklature unutar različitih elektronskih medicinskih kartona i ovaj problem predstavlja zanimljiv izazov napretku prediktivne medicine.

Od velikog značaja je i namena bilo kog prediktivnog modela, o čemu je detaljno pisano u Uvodu ove teze. Tačnost modela pokazana na grupi pacijenata ne znači da se model može primeniti i na pojedinačnom pacijentu. Svaki model stoga spada u jednu od sledeće dve kategorije: neki su modeli namenjeni za individualnu upotrebu sa prospektivnom primenom i mogućnošću predviđanja pojedinačnih događaja, dok su drugi namenjeni primeni u određenoj populaciji prvenstveno za istraživanje, poređenje i poboljšanje kvaliteta, kao i u administrativne svrhe (171). Prema karakteristikama našeg modela, njegova optimalna namena bi bila upravo u ovoj drugoj kategoriji.

Važno je istaći da prognostički sistem koji je razvijen u jednoj državi ne bi trebalo koristiti u drugoj bez prethodnih izmena. Razlike u zdravstvenim sistemima, populaciji, kao i samoj intenzivnoj medicini među državama su takve da modeli predikcije zahtevaju lokalnu rekalkulaciju i validaciju, a potom testiranje na nezavisnom uzorku pre upotrebe, zarad optimalnih performansi (354). Ova činjenica daje poseban značaj našim rezultatima, s obzirom da je, sudeći po dostupnoj literaturi, u okviru ove teze formiran prvi model predikcije mortaliteta u sepsi u Srbiji. Razvoj modela predikcije karakterističnog za jedinice intenzivnog lečenja zdravstvenog sistema jedne države se pokazao veoma korisnim na primeru Nemačke (255). Faktori rizika su odabrani metodama logističke regresije, univarijantne i multivarijantne analize, koji su korišćeni i u našem istraživanju. Ovaj model je takođe zasnovan na lako dostupnim podacima, a kao varijable se koriste demografske karakteristike pacijenta, tip prijema u bolnicu, kliničke karakteristike infekcije, komorbiditeti i specifične procedure. Model može da se koristi kao eksterni algoritam prilagođavanja riziku za procenu i upoređivanje smrtnosti povezane sa sepsom u nemačkim bolnicama uz minimalan napor i minimalne troškove (180). Velika snaga nemačkog modela leži i u tome što je formiran i validiran na nivou uzorka čitave nacije, što bi mogao da bude putokaz za dalji istraživački rad zasnovan na rezultatima naše teze.

S obzirom na ogroman broj objavljenih prognostičkih modela, ali i njihov značaj u medicini, međunarodna grupa eksperata je 2020. godine izdala preporuke za razvoj i objavljivanje istih (171). Prema njima, efikasan model predviđanja treba da zadovolji tri osnovna kriterijuma: da ponudi model kojim poznate promenljive procenjuju vrednost

događaja od interesa, zatim, prediktori moraju biti poznati pre nego što se sazna ishod i model treba da zadrži tačnost kada se primeni na novom uzorku. Naš model je razvijen u skladu sa ovim kriterijumima, a prema objavljenim smernicama sledi njegov dodatni opis.

U okviru naše studije razvijen je model predikcije smrtnog ishoda unutar 28 dana od prijema u JIL pacijenta u sepsi. Kao što je navedeno, koliko je autorima poznato ovo je prvi ovakav model razvijen u našoj državi.

5.4.1. Konstrukcija modela

Nezavisni prediktori

U našoj studiji nezavisni pojedinačni prediktori mortaliteta u sepsi su starost pacijenta, Čarlsonov indeks komorbiditeta, APACHE II skor, koncentracija laktata i SOFA skor. U konačnom modelu starost pacijenta nije pokazala statističku značajnost, uz napomenu da je starost pacijenta sastavni deo APACHE II skora i CCI. Određene su i granične vrednosti navedenih varijabli preko kojih je statistički značajno više pacijenata preminulo unutar 28 dana od prijema u JIL. Za laktat je to vrednost $>2,32$ mmol/l (63,1% umrlih), za CCI >3 (80,1% umrlih), za APACHE II skor >20 (68,1% umrlih) i za SOFA skor >7 (69,5% umrlih). Prediktivna moć i granične vrednosti laktata su se smanjivale tokom hospitalizacije, za predikciju mortaliteta unutar 24h AUC 0,808, granična vrednost 4,55 mmol/l dok je za predikciju bolničkog mortaliteta AUC 0,622 i granična vrednost 2,32 mmol/l.

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima istraživanjima drugih autora, s obzirom da postoji veliki broj objavljenih studija koje pokazuju povezanost prognostičkih skorova, kao i laktata, sa mortalitetom u sepsi (355). Grupa španskih autora je logističkom regresionom analizom 14 analiziranih faktora, pokazala da visoki prediktivni potencijal za mortalitet u teškoj sepsi imaju APACHE II skor i broj disfunkcionalnih organa prema SOFA bodovanju (356). Nemačka grupa autora (MEDUSA studijska grupa) je prospektivnom opservacionom studijom sprovedenom u 44 JIL-a u Nemačkoj, takođe upotrebom multivarijantne analize, ustanovila da su neadekvatna empirijska antibiotska terapija, starost pacijenta, početna SOFA i maksimalna koncentracija serumskog laktata na dan dijagnoze teške sepse ili septičnog šoka značajno povezani sa povećanim mortalitetom (357). I kolege iz Indije su sprovele istraživanje sa ciljem identifikacije prediktora mortaliteta u teškoj sepsi kod pacijenata primljenih u JIL i 2017. godine objavile svoje rezultate. Nezavisni prediktori mortaliteta bili su broj trombocita ispod $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, CRP $>100\text{mg/l}$, APACHE II skor >25 na dan prijema u

JIL i potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom (358). Kineska grupa autora je koristeći metodologiju sličnu našoj na uzorku od 894 pacijenata sa sepsom primljenih konsektivno u 18 JIL-ova u 16 tercijernih bolnica formirala model koji kao nezavisne prediktore bolničkog mortaliteta izdvojio APACHE II, Δ SOFA skor i Δ laktat (359). Grupa američkih autora je poredila tačnost prognoze bolničkog mortaliteta u sepsi četiri različita scoring sistema (SOFA, qSOFA, SIRS i NEWS) na uzorku od skoro 11 hiljada pacijenata i pokazano je da bolje performanse imaju SOFA i NEWS u odnosu na ostala dva (360). Povezanost SOFA skora i mortaliteta je detaljno analizirana i od strane međunarodne grupe eksperata 2016. godine što je kasnije rezultovalo i promenom same definicije sepse. U publikaciji koja spada u jednu od najcitiranijih i najznačajnijih iz oblasti sepse i intenzivne medicine je pokazano da kod pacijenata sa sumnjom na infekciju lečenih u JIL prediktivna validnost SOFA skora nije značajno različita od dosta kompleksnijeg LODs-a, dok je statistički veća od SIRS i qSOFA. U poređenju sa tim istraživanjem, u našoj studiji SOFA skor je pokazao nešto slabiju snagu predikcije (AUC 0,667 u poređenju sa AUC 0,74) (23). Sadaka (*Sadaka*) sa saradnicima je poredio APACHE II i APACHE III kod pacijenata sa sepsom (prema sepsa 3 definiciji) i oba skora su se pokazala kao veoma dobri prediktori bolničkog mortaliteta (APACHE II AUC 0,8; APACHE III AUC 0,83) (361). U našoj studiji APACHE II je pružio nešto slabiju predikciju (APACHE II AUC 0,7: 95% IP 0,642-0,759).

S obzirom da su 3 varijable našeg modela različiti sistemi bodovanja, uz koncentraciju laktata kao četvrtu, sam model bi mogao da se posmatra i iz perspektive poboljšanja predikcije svakog od ova 3 različita scoring sistema. Prediktivna moć ovako formiranog, kombinovanog modela, je veća od svakog ponaosob, (AUC novonastalog modela 0,754 vs APACHE II AUC 0,7, CCI AUC 0,669, SOFA AUC 0,667, laktat AUC 0,625). Povećanje broja varijabli poboljšava performanse modela, ali to dolazi sa rizikom dodatnog posla za same kliničare, dodatnih analiza i pogrešno uzetih podataka (171). Kad se uzme u obzir činjenica su APACHE II, SOFA i CCI kalkulacije uglavnom deo redovnog rada u JIL, a laktat se rutinski, a i prema SSC preporukama uzima kod prijema kritično obolelog pacijenta dolazi se do zaključka da ovakav model nudi ne samo poboljšane performanse u poređenju sa postojećim modelima nego i ne iziskuje značajne promene u svakodnevnoj praksi. Potpuna digitalizacija i automatizacija kalkulacija ovih bodovnih sistema bi čitav ovaj proces dodatno pojednostavio i poboljšao. Inače, nije neuobičajeno da se dodavanjem novih varijabli poboljšavaju performanse starih modela, što je u literaturi naročito izraženo na APACHE II skoru kao najčešće korišćenom scoring sistemu u intenzivnoj medicini (359,362–364).

Kao što je prikazano postoji velik broj objavljenih studija o prediktivnoj moći bodovnih sistema i laktata u sepsi i intenzivnoj medicini uopšte. Dodatno, pojedini autori su pokušali da identifikuju biomarkere koji su nezavisno povezani sa mortalitetom. Grupa kineskih autora (Junlong Liu (*Yunlong Liu*) sa sar.) je pokazala prediktivni potencijal za 28-dnevni mortalitet u sepsi za odnos neutrofililimfociti (NLO) i laktat, dok nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama CRP-a i prokalcitonina između preminulih i preživelih. Optimalna granična vrednost za NLO je bila 14,08 sa senzitivnošću 78,3% i specifičnošću 50%, dok je za laktat optimalna granična vrednost bila 2,99 mmol/l, sa senzitivnošću 82,6% i specifičnošću 55%. Kombinujući ova dva parametra dobija se poboljšanje predikcije (laktat + NLO AUC 0,736; NLO AUC 0,634; laktat AUC 0,701) (365). Druga grupa kineskih autora (Junkun Liu (*Junkun Liu*) sa sar.) je u nedavno objavljenoj studiji evaluirala prediktivne performanse inflamatornih i organ-specifičnih biomarkera. Nakon identifikacije nezavisnih varijabli, pokazali su da novi model koji sadrži kombinaciju INR-a, koncentracije interleukina-6 i NT-proBNP-a (N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida – NT-proBNP) u prva 24h od prijema pacijenta sa sepsom ili septičnim šokom u JIL može brzo da predvidi rizik od smrtnog ishoda 28. dana. Pri tome, ovaj model se pokazao superiornijim u odnosu na konvencionalne i najčešće korišćene bodovne sisteme, imao je značajno veću AUC (0.89) u poređenju sa APACHE II (AUC 0,85) i SOFA skorom (AUC 0,732) (366).

Nema mnogo objavljenih studija iz našeg regiona koje analiziraju nezavisne prediktore mortaliteta u sepsi, tj. teškoj sepsi, kod nehirurških pacijenata. Kolege iz Severne Makedonije, Grozdanovski i saradnici su upotrebom logističke multivarijantne analize u radu objavljenom 2012. godine zaključili da su nezavisni prediktori pozitivne hemokulture, tri ili više disfunkcionalna organska sistema pri prijemu i SAPS 2 skor (243). Još jedan rad iz regiona je objavljen od strane hrvatskih kolega (Degoricija sa sar.) 2006. godine. Analizirajući 314 pacijenata sa sepsom (od čega 28,6% pacijenta sa teškom sepsom i 39,8% sa septičnim šokom) identifikovali su da su faktori povezani sa mortalitetom u JIL-u sledeći: sticanje sepse na drugom odeljenju, zimska sezona, ograničena pokretljivost pacijenta, dužina boravka u JIL-u, SOFA skor prvog dana, istorija globalne srčane insuficijencije, HOBP povezan sa respiratornom insuficijencijom, septički šok prisutan tokom tretmana u JIL-u i negativna hemokultura pri prijemu (242).

Sve varijable potrebne za konstrukciju našeg modela su dostupne nakon 24h od prijema u JIL. Ovo je princip i u APACHE, ICNARC i SAPS sistemu, ali nije u MPM0-III koji za konstrukciju modela koristi varijable registrovane jedan sat nakon prijema u JIL.

Sakupljanje podataka nakon 24h od prijema pruža određene prednosti, poput manjeg broja nedostajućih podataka, ali ima i dva važna nedostatka. Jedan je da ovi modeli nisu pogodni za korišćenje u realnom vremenu, s obzirom da je za varijable neophodno da postoje pre nego što se desi ishod koji se predviđa. Takođe, korišćenje najgorih vrednosti u toku prvog dana u modelu onemogućava prepoznavanje pacijenata koji se poboljšavaju. Stoga, ovakvi modeli nisu predviđeni za upotrebu „pored postelje“ i donošenje konkretnih odluka o lečenju pojedinačnog pacijenta, ali su optimalni za korišćenje u istraživanju, poređenju performansi samih odeljenja i sl.

Nedostajući podaci

Ono što je neophodno napomenuti prilikom izveštavanja o svakom prediktivnom modelu je koliko je podataka nedostajalo prilikom njegovog formiranja. U našoj studiji nije bilo nedostajućih podataka što je delom posledica činjenice da su korišćeni podaci koji se rutinski prikupljaju u prva 24h od prijema u JIL, a delom i posledica povećane pažnje da se podaci adekvatno sakupe za potrebe specifičnog istraživanja, doktorske disertacije u ovom slučaju.

Specifikacija i struktura modela

Kao što je opisano, varijable našeg prediktivnog modela su određene nakon univarijantne i multivarijante logističke regresivne analize. Konačne varijable modela su: najgora koncentracija laktata u prva 24 h, SOFA skor, APACHE II skor i CCI. Konačan model predikcije 28-dnevnog mortaliteta je predstavljen sledećom jednačiom:

Model smrtnosti = $\text{EXP}(-3,006 + 0,233 \times \text{CCI indeks} + 0,048 \times \text{APACHE II skor} + 0,149 \times \text{koncentracija laktata} + 0,102 \times \text{SOFA skor}) / (1 + \text{EXP}(-3,006 + 0,233 \times \text{CCI} + 0,048 \times \text{APACHE II skor} + 0,149 \times \text{koncentracija laktata} + 0,102 \times \text{SOFA skor}))$

5.4.2. Evaluacija modela

Rezultati Omnibus testa su pokazali da je model statistički značajan ($\chi^2 = 46,588$; $df = 4$; $p = 0,000$). Prognoza mortaliteta tokom 28 dana u ICU kod pacijenata sa sepsom ukazuje da predviđanje smrtnosti tačna kod 68,3% pacijenata i kod 66,4% preživelih. Model je ispravno klasifikovao 67,4% pacijenata sa 70,8% osetljivosti i 63,7% specifičnost. Za procenu kalibracije modela je korišten Hosmer-Lemeshov test i model je pokazao dobru kalibraciju ($p > 0,05$), odnosno osetljivost od 70,8% i specifičnost od 63,7%. Predviđanje

smrtnosti je za 0,04 manje za umrle (0,96) i veća za preživjele (1,04), što je veoma blizu 1, odnosno kalibraciji. Model pokazuje dobru diskriminaciju, statistički je značajno veća stopa preživjelih (74% za tešku sepsu i 73,8% za sepsu 3) u podgrupi pacijenata sa dobijenom vrednosti modela 0,51 i manje, a u podgrupi sa većim vrednostima od 0,51 značajno veća stopa umrlih (67,7%). Dobra diskriminacija modela je pokazana i preko AUC i naš model pruža slične performanse spomenutom nemačkom modelu (AUC našeg modela 0,75 vs AUC nemačkog modela 0,74) (180). Model je interno validiran *bootstrapping* metodom, u skladu sa preporukama za validaciju modela (171).

Na osnovu navedenog dolazi se do zaključka da je razvijen model predikcije 28-dnevnog mortaliteta za pacijente sa sepsom koji je prvi takav model u našoj državi. Model je pokazao dobru prediktivnu validnost, uporedivu sa ostalim postojećim prognostičkim modelima. Metodologija korišćena za razvoj samog modela bi mogla da bude iskorišćena i na nacionalnom ili internacionalnom nivou, gde bi razvoj zajedničkog informacionog sistema uz mogućnost automatizovanog prepoznavanja varijabli bio od ogromnog značaja.

5.5. Limitacije istraživanja

Naša studija sadrži nekoliko ograničenja. Delimični retrospektivni karakter studije je određena limitacija naše studije, međutim činjenica da su se svi podaci prikupljali prospektivno, jer su deo uobičajene prakse, a samo su uneti u bazu podataka delom retrospektivno smanjuju značaj ovog ograničenja.

Podaci o prisutnim komorbiditetima su uzimani anamnestički, često heteroanamnestički. Postojanje zajedničkog registra ili neke vrste nacionalnog informacionog sistema bi umnogome doprinelo tačnosti prikupljenih podataka, kao što je pokazano na primeru Danske (344).

Pri interpretaciji rezultata ove studije treba uzeti u obzir da su korišćeni podaci prema uključujućim kriterijumima za tešku sepsu, a potom izdvojeni pacijenti koji ispunjavaju kriterijume za sepsu po Sepsa 3 definiciji. Kao što je navedeno, samo jedan pacijent nije ispunio oba kriterijuma i to nije značajno uticalo na rezultate. Međutim, u studiju nisu uključeni pacijenti koji bi potencijalno ispunili kriterijum za sepsu po novoj definiciji, a u isto vreme ne bi ispunili kriterijum za tešku sepsu po Sepsa 2 definiciji, što bi eventualno promenilo procenu performansi samog modela za tu podgrupu pacijenata i, sa druge strane, omogućilo detaljnije poređenje definicija, što nije bio cilj ove teze.

Činjenica da nisu praćeni terapijski modaliteti unutar prva 24h takođe predstavlja određenu limitaciju naše studije, međutim cilj našeg istraživanja je bio da se formira upotrebljiv prediktivni model baziran na karakteristikama pacijenta. Dodatno, upotreba parametara tretmana kao potencijalnih varijabli bi verovatno bila povezana sa većim rizikom od pogrešno uzetih podataka, povećanim brojem nedostajućih podataka i signifikantno bi otežao upotrebu samog modela u praksi. Svakako, buduća istraživanja bi odgovorila na pitanje da li bi takav model imao bolje performanse od ovog. Takođe, nije praćena upotreba lekova koji mogu da utiču na koncentraciju laktata (beta agonisti, beta blokatori, metformin i sl.).

Model je razvijen i validiran u jednom centru što je limitacija studije u smislu njegovih performansi u drugim centrima, ali sa druge strane daje najbolju predikciju za JIL IPBV-a. S obzirom da je pokazana upotrebljivost ove metodologije, u nekoj sledećoj studiji bi se mogao napraviti model validiran i namenjen opštoj upotrebi (nacionalnoj ili internacionalnoj).

6. Zaključci

Pored opisivanja osnovnih karakteristika kritično obolelih od teške sepse, cilj istraživanja je bio da se prepoznaju glavni prediktivni faktori mortaliteta na 28. dan od prijema pacijenata u teškoj sepsi u jedinici intenzivne nege i kreira model za predikciju smrtnog ishoda. Iz ovih istraživanja izvedeni su sledeći zaključci:

1. Mortalitet pacijenata obolelih od teške sepse (sepse 3) na 28. dan u Jedinici intenzivne nege na Klinici za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine je bio 52,4% (52,6%).
2. Bilo je 127 (41,45%) pacijenata sa teškom sepsom koji su primljeni u JIL IPBV-a direktno iz Prijemne ambulante ili su bili prethodno hospitalizovani manje od jednog dana (0 dana hospitalizacije), a ostali pacijenti su prethodno bili hospitalizovani do 91 dana.
3. Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$) u mortalitetu od teške sepse (sepse 3) u odnosu na vrstu prijema pacijenata u jedinicu intenzivne nege.
4. Vrednost laktata pri prijemu u jedinicu intenzivne nege kod pacijenata sa teškom sepsom je u pozitivnoj korelaciji sa mortalitetom.
5. Vrednost Čarlson skora je u pozitivnoj korelaciji sa stopom mortaliteta.
6. Od ispitanih potencijalnih prediktora statistički značajan pojedinačni uticaj imaju sledeći faktori: starost pacijenta, viša koncentracija laktata merena u prva 24 h od prijema u JIL, više vrednosti APACHE II skora, više vrednosti SOFA skora, više vrednosti CCI.
7. Konačni model predikcije mortaliteta na 28. dan od prijema pacijenata u teškoj sepsi u jedinicu intenzivne nege sadrži sledeće varijable: vrednost APACHE II skora preko 20, SOFA skora iznad 7, CCI preko 3 i koncentracija laktata u serumu iznad 2,32 mmol/l.
8. Kod pacijenata sa vrednostima laktata $> 2,32$ mmol/l statistički značajno više ($p < 0,001$) je umrlih (63,1%). Takođe, statistički značajno ($p < 0,001$) više pacijenata je umrlo u podgrupi pacijenata čiji je CCI > 3 (80,1%), u podgrupi sa APACHE II skorom > 20 (68,1%) i podgrupi čiji je SOFA skor > 7 (69,5%).

9. Pacijenti sa koncentracijom laktata $>2,32$ mmol/l, CCI >3 , čiji je SOFA skor >7 , a APACHE II skor >20 (tj, iznad pragova ROC) pokazali su lošiji ishod 28. dana od prijema u JIL.
10. Model predikcije je ispravno klasifikovao 67,4% pacijenata, sa 70,8% osetljivosti i 63,7% specifičnost.
11. Prediktivna moć modela (AUC=0,754: 95% IP=0,700-0,808) je bila bolja od moći pojedinačnih varijabli u modelu: APACHE II skora (AUC=0,700: 95% IP=0,642-0,759), CCI (AUC=0,669: 95% IP=0,609-0,729), SOFA skora (AUC=0,667: 95% IP=0,606-0,727) i najviše koncentracije laktata u prva 24 h (AUC=0,625: 95% IP=0,563-0,687).
12. Dobijeni prediktivni model je imao bolju osetljivost (74%) i specifičnost (67,7%) u kombinaciji od varijabli pojedinačno CCI, APACHE II skora, najviše koncentracije laktata u prva 24 h i SOFA skora (56,7%; 68,9%; 64,6% i 62,7% za osetljivost i 72,6%; 64,4%; 57,5% i 59,6% za specifičnost respektivno).

7. Literatura

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864–74.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250–6.
3. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care.* 2004;8(4):222–6.
4. 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(16):1546–54.
5. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2017;317(8):847–8.
6. Kaukonen K-M, 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(13):1308–16.
7. Ford DW, Goodwin AJ, Simpson AN, Johnson E, Nadig N, Simpson KN. A Severe Sepsis Mortality Prediction Model and Score for Use with Administrative Data. *Crit Care Med.* 2016;44(2):319–27.
8. Carrara M, Baselli G, Ferrario M. Mortality Prediction Model of Septic Shock Patients Based on Routinely Recorded Data. *Comput Math Methods Med.* 2015;2015:1–7.
9. Majno G. The Ancient Riddle of Formula (Sepsis). *J Infect Dis.* 1991;163(5):937–45.
10. Hippocrates. Hippocrate / texte établi et traduit par Robert Joly. Jouanna J, Duminil M-P, Joly R, editors. Paris: Les Belles Lettres; 1967. (Collection des universités de France, 0184-7155.).
11. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):83–101.
12. Fracastoro, G; WC W. Hieronymii Fracastorii De Contagione, Libri III, Translation and notes. New York. 1930.
13. Gest H. The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni van Leeuwenhoek, Fellows of The Royal Society. *Notes Rec R Soc Lond.* 2004;58(2):187–201.
14. Cavaillon J-M, Chrétien F. From septicemia to sepsis 3.0 – from Ignaz Semmelweis to

- Louis Pasteur. *Microbes Infect.* 2019;21(5–6):213–21.
15. Hernandez Botero JS, Florian Perez MC. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. In: *Sepsis - An Ongoing and Significant Challenge.* InTech; 2012. p. 3–32.
 16. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA.* 2016;315(8):775–87.
 17. Matzinger P. Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annu Rev Immunol.* 1994;12(1):991–1045.
 18. Kaukonen K-MM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629–38.
 19. Levy MM. The challenge of sepsis. *Crit Care.* 2004;8(6):435–6.
 20. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care.* 2004;8(6):R409-13.
 21. Zhao H, Heard SO, Mullen MT, Crawford S, Goldberg RJ, Frenzl G, et al. 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 Physicians/Ame. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1700–6.
 22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
 23. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA.* 2016;315(8):762–74.
 24. Simpson SQ. New Sepsis Criteria. *Chest.* 2016;149(5):1117–8.
 25. Sprung CL, Schein RMH, Balk RA. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):2024–6.
 26. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10.
 27. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018;392(10141):75–87.

28. 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(1):239.
29. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
30. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11.
31. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259–72.
32. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):1–11.
33. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77.
34. Shrestha GS, Kwizera A, Lundeg G, Baelani JI, Azevedo LCP, Pattnaik R, et al. International Surviving Sepsis Campaign guidelines 2016: the perspective from low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):893–5.
35. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: Analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):279–84.
36. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open forum Infect Dis*. 2018;5(12):ofy313.
37. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital Deaths in Patients With Sepsis From 2 Independent Cohorts. *JAMA*. 2014;312(1):90–2.
38. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and costs of sepsis in the United States-an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit Care Med*. 2018;46(12):1889–97.

39. Reinhart K, Daniels R, Kisooson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017;377(5):414–7.
40. 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(7):1303–10.
41. Chaudhary NS, Donnelly JP, Wang HE. Racial Differences in Sepsis Mortality at U.S. Academic Medical Center–Affiliated Hospitals. *Crit Care Med*. 2018;46(6):878–83.
42. Moss M. Epidemiology of Sepsis: Race, Sex, and Chronic Alcohol Abuse. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Supplement_7):S490–7.
43. Wood KA, Angus DC. Genetic Epidemiology of Sepsis and Septic Shock. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(06):611–8.
44. Sørensen TI a., Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and Environmental Influences on Premature Death in Adult Adoptees. *N Engl J Med*. 1988;318(12):727–32.
45. Biehl M, Takahashi PY, Cha SS, Chaudhry R, Gajic O, Thorsteinsdottir B. Prediction of critical illness in elderly outpatients using elder risk assessment: A population-based study. *Clin Interv Aging*. 2016;11:829–34.
46. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R72.
47. Kalani C, Venigalla T, Bailey J, Udeani G, Surani S. Sepsis Patients in Critical Care Units with Obesity: Is Obesity Protective? *Cureus*. 2020;12(2):e6929.
48. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344–53.
49. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478–87.
50. Vincent J-L, Lefrant J-Y, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med*. 2018;44(3):337–44.
51. 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(7):407–20.

52. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840–51.
53. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805–20.
54. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science.* 2002;296(5566):301–5.
55. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007;81(1):1–5.
56. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DH. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system.* 6th ed. Philadelphia, PA : Elsevier, 2020; 2020.
57. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The Pathogenesis of Sepsis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011;6(1):19–48.
58. Burkovskiy I, Sardinha J, Zhou J, Lehmann C. Cytokine release in sepsis. *Adv Biosci Biotechnol.* 2013;4(9):860–5.
59. Aikawa N. Cytokine storm in the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome associated with surgical insults. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1996;97(9):771–7.
60. Marchant A, Goldman M, Devière J, Byl B, Vincent JL, Groote DD. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet.* 1994;343(8899):707–8.
61. Gardlund B, Sjölin J, Nilsson A, Roll M, Wickerts C-J, Wretling B. Plasma Levels of Cytokines in Primary Septic Shock in Humans: Correlation with Disease Severity. *J Infect Dis.* 1995;172(1):296–301.
62. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260–8.
63. Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol.* 2013;34(3):129–36.
64. King EG, Bauzá GJ, Mella JR, Remick DG. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Investig.* 2014;94(1):4–12.
65. Vincent J-L. The rise and fall of drotrecogin alfa (activated). *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):649–51.
66. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005;131(4):417–30.
67. Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *N Engl J Med.*

- 2014;370(9):847–59.
68. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(2):121–37.
 69. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2015;314(7):708–17.
 70. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014;5(1):73–9.
 71. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014;5(1):66–72.
 72. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA.* 2018;319(21):2202–11.
 73. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: A systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care.* 2017;21(1):38–46.
 74. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594–605.
 75. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004;364(9433):545–8.
 76. Mizock BA. The Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Disease-a-Month.* 2009;55(8):476–526.
 77. Ward NS, Levy MM. *Sepsis: Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management.* Humana Press; 2017.
 78. Stanzani G, Tidswell R, Singer M. Do critical care patients hibernate? Theoretical support for less is more. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):495–7.
 79. Mehta S, Gill SE. Improving clinical outcomes in sepsis and multiple organ dysfunction through precision medicine. *J Thorac Dis.* 2019;11(1):21–8.
 80. Siuba MT, Carroll CL, Farkas JD, Olusanya S, Baker K, Gajic O. The Zentensivist Manifesto. Defining the Art of Critical Care. *ATS Sch.* 2020;1(3):225–32.
 81. Kallet RH, Lipnick MS, Zhuo H, Pangilinan LP, Gomez A. Characteristics of

- nonpulmonary organ dysfunction at onset of ARDS based on the Berlin definition. *Respir Care*. 2019;64(5):493–501.
82. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573–82.
 83. Kress JP, Accep I, Care C, Brd M. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2009;279–88.
 84. Kojicic M, Li G, Hanson AC, Lee K-M, Thakur L, Vedre J, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia. *Crit Care*. 2012;16(2):R46.
 85. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2000;284(1):43–4.
 86. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart. *Chest*. 2019;155(2):427–37.
 87. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):35.
 88. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018;46(4):625–34.
 89. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal MJ. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(3):163–83.
 90. Burgdorff A-M, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res*. 2018;46(4):1303–10.
 91. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1324–31.
 92. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock. *JAMA*. 2016;316(5):509–18.
 93. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(6):588–95.
 94. Kolhe N V, Stevens PE, Crowe A V, Lipkin GW, Harrison D a. Case mix, outcome and activity for patients with severe acute kidney injury during the first 24 hours after admission to an adult, general critical care unit: application of predictive models from

- a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Data. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 1):S2.
95. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):816–28.
 96. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):431–9.
 97. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock*. 2014;41(1):3–11.
 98. Ziaja M. Septic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Oct 17;13(10):383.
 99. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med*. 2001;29(7 Suppl):S42-7.
 100. Yao Y, Wang D, Yin Y. Advances in sepsis-associated liver dysfunction. *Burn Trauma*. 2014;2(3):97–105.
 101. Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care*. 2012;16(5):235.
 102. Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):135–43.
 103. Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, Fligou F, Maroulis I, Marangos M, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection*. 2018;46(6):751–60.
 104. Chen P, Billiar T. Gut Microbiota and Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). In: *Advances in experimental medicine and biology*. Springer; 2020. p. 195–202.
 105. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):16045.
 106. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009;32(1):35–9.
 107. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016 23;353(6):i1585.
 108. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354(9177):505–8.

109. Cohen RD, Simpson R. Lactate metabolism. *Anesthesiology*. 1975;43(6):661–73.
110. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):315–21.
111. Ryoo SM, Kim WY. Clinical applications of lactate testing in patients with sepsis and septic shock. *J Emerg Crit Care Med*. 2018;2(4):14.
112. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TEJ, Brooks GA. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracellular PO₂. *J Appl Physiol*. 1990;68(3):833–42.
113. Hameed SM, Aird WC, Cohn SM. Oxygen delivery. *Crit Care Med*. 2003;31(12 Suppl):S658-67.
114. Fink MP. Cytopathic Hypoxia. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):219–37.
115. Spiegel R, Gordon D, Marik PE. The origins of the Lacto-Bolo reflex: the mythology of lactate in sepsis. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S48–53.
116. Losser M-R, Damoiseil C, Payen D. Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14(4):231.
117. Levy B, Perez P, Gibot S, Gerard A. Increased muscle-to-serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. *Intensive Care Med*. 2010;36(10):1703–9.
118. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through β 2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock*. 2008;30(4):417–21.
119. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic Acidosis During Sepsis Is Related to Increased Pyruvate Production, Not Deficits in Tissue Oxygen Availability. *Ann Surg*. 1996;224(1):97–102.
120. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, Cravoisy-Popovic A, Nace L, Bollaert P-E, et al. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock*. 2010;34(1):4–9.
121. Lewis LM, Ferguson I, House SL, Aubuchon K, Schneider J, Johnson K, et al. Albuterol Administration Is Commonly Associated With Increases in Serum Lactate in Patients With Asthma Treated for Acute Exacerbation of Asthma. *Chest*. 2014;145(1):53–9.
122. Pham D, Ward H, Yong B, Mahendra Raj J, Awad M, Harvey M, et al. Is lactate lower in septic patients who are prescribed beta blockers? Retrospective cohort study of an intensive care population. *Emerg Med Australas*. 2021;33(1):82–7.

123. Sterling SA, Puskarich MA, Jones AE. The effect of liver disease on lactate normalization in severe sepsis and septic shock: a cohort study. *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(4):197–202.
124. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and Therapeutic Approach to Elevated Lactate Levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1127–40.
125. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997–1000.
126. Gul F, Arslantas MK, Cinel I, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turkish J Anesth Reanim.* 2017;45(3):129–38.
127. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61–111.
128. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45–67.
129. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol.* 2014;93(7):1083–95.
130. Liang SY, Kumar A. Empiric Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: Optimizing Pathogen Clearance. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(7):493.
131. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;61(2):436–41.
132. Wittayachamnankul B, Chentanakij B, Sruamsiri K, Chattipakorn N. The role of central venous oxygen saturation, blood lactate, and central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference as a goal and prognosis of sepsis treatment. *J Crit Care.* 2016;36:223–9.
133. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical

- determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–96.
134. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498–509.
 135. Rudd KE, Kisson N, Limmathurotsakul Di, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Crit Care.* 2018;22(1):232.
 136. Matijasevic J, Gavrilovic S, Andrijevic I, Andrijevic A, Milic S, Vukoja M. Inhalatory and intravenous colistin in treating ventilator-associated pneumonia due to acinetobacter species: Should we combine them? *Vojnosanit Pregl.* 2020;77(8):832–8.
 137. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):681–91.
 138. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, Machado F, Myatra SN, Ostermann M, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45(4):420–33.
 139. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal P-J, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):66.
 140. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2483–95.
 141. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(13):1233–40.
 142. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854–87.
 143. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368–77.

144. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683–93.
145. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496–506.
146. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301–11.
147. Hernández G, Cavalcanti AB, Ospina-Tascón G, Zampieri FG, Dubin A, Hurtado FJ, et al. Early goal-directed therapy using a physiological holistic view: the ANDROMEDA-SHOCK—a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):52.
148. Lichtenstein D. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. *Hear lung Vessel.* 2013;5(3):142–7.
149. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486–552.
150. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1583–93.
151. Oba Y, Lone NA. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014;29(5):706–10.
152. Annane D. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA.* 2002;288(7):862–71.
153. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111–24.
154. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis. *JAMA.* 2016;316(17):1775–85.
155. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.*

- 2018;378(9):797–808.
156. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809–18.
 157. Gavrilovic S, Andrijevic A, Mujakovic A, Odeyemi Y, Paralija B, Gajic O. Adjunct corticosteroid treatment in patients with pneumonia: A precision medicine approach. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(4):315–20.
 158. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response. *JAMA*. 2015;313(7):677–86.
 159. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267–76.
 160. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
 161. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020;324(13):1330–41.
 162. Davies R, O’Dea K, Gordon A. Immune therapy in sepsis: Are we ready to try again? *J Intensive Care Soc*. 2018;19(4):326–44.
 163. Warren M. The approach to predictive medicine that is taking genomics research by storm. *Nature*. 2018;562(7726):181–3.
 164. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISE, and ARISE. *Crit Care*. 2016;20(1):160.
 165. Safar P. Critical care medicine-quo vadis? *Crit Care Med*. 1974;2(1):1–5.
 166. Shimada T, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Watanabe E, et al. Outcome prediction in sepsis combined use of genetic polymorphisms - A study in Japanese population. *Cytokine*. 2011;54(1):79–84.
 167. Motzkus CA, Chrysanthopoulou SA, Luckmann R, Rincon TA, Lapane KL, Lilly CM. ICU Admission Source as a Predictor of Mortality for Patients With Sepsis. *J Intensive Care Med*. 2018;33(9):510–6.

168. Galloway M, Hegarty A, McGill S, Arulkumaran N, Brett SJ, Harrison D. The Effect of ICU Out-of-Hours Admission on Mortality. *Crit Care Med.* 2018;46(2):290–9.
169. Luyt CE, Combes A, Aegerter P, Guidet B, Trouillet JL, Gibert C, et al. Mortality among patients admitted to intensive care units during weekday day shifts compared with “off” hours. *Crit Care Med.* 2007;35(1):3–11.
170. Zador Z, Landry A, Cusimano MD, Geifman N. Multimorbidity states associated with higher mortality rates in organ dysfunction and sepsis: a data-driven analysis in critical care. *Crit Care.* 2019;23(1):247.
171. Leisman DE, Harhay MO, Lederer DJ, Abramson M, Adjei AA, Bakker J, et al. Development and Reporting of Prediction Models: Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. *Crit Care Med.* 2020;48(5):623–33.
172. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):W1–33.
173. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang C-CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA.* 2019;321(20):2003–17.
174. Yelin I, Snitser O, Novich G, Katz R, Tal O, Parizade M, et al. Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections. *Nat Med.* 2019;25(7):1143–52.
175. Wassenaar A, Schoonhoven L, Devlin JW, van Haren FMP, Slooter AJC, Jorens PG, et al. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Crit Care.* 2018;22(1):114.
176. Li F, Zhou M, Zou Z, Li W, Huang C, He Z. A Risk Prediction Model for Invasive Fungal Disease in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2018;12(4):299–303.
177. Kate RJ, Pearce N, Mazumdar D, Nilakantan V. A continual prediction model for inpatient acute kidney injury. *Comput Biol Med.* 2020;116:103580.
178. Ouanes I, Schwebel C, Français A, Bruel C, Philippart F, Vesin A, et al. A model to predict short-term death or readmission after intensive care unit discharge. *J Crit Care.* 2012;27(4):422.e1-9.
179. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
180. Schwarzkopf D, Fleischmann-Struzek C, Rüdell H, Reinhart K, Thomas-Rüdell DO.

- A risk-model for hospital mortality among patients with severe sepsis or septic shock based on German national administrative claims data. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194371.
181. Ohnuma T, Uchino S. Prediction models and their external validation studies for mortality of patients with acute kidney injury: A systematic review. Burdmann EA, editor. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169341.
 182. Haniffa R, Isaam I, De Silva AP, Dondorp AM, De Keizer NF. Performance of critical care prognostic scoring systems in low and middle-income countries: a systematic review. *Crit Care*. 2018;22(1):18.
 183. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010;14(2):207.
 184. Fika S, Nanas S, Baltopoulos G, Charitidou E, Myrianthefs P. A novel mortality prediction model for the current population in an adult intensive care unit. *Hear Lung*. 2018;47(1):10–5.
 185. Mao Q, Jay M, Hoffman JL, Calvert J, Barton C, Shimabukuro D, et al. Multicentre validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU. *BMJ Open*. 2018;8(1):e017833.
 186. Pirracchio R, Petersen ML, Carone M, Rigon MR, Chevret S, van der Laan MJ. Mortality prediction in intensive care units with the Super ICU Learner Algorithm (SICULA): a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(1):42–52.
 187. Tabak YP, Johannes RS, Silber JH. Using Automated Clinical Data for Risk Adjustment Development and Validation of Six Disease-Specific Mortality Predictive Models for Pay-for-Performance. *Med Care*. 2007;45(8):789–805.
 188. Hargrove J, Nguyen HB. Bench-to-bedside review: outcome predictions for critically ill patients in the emergency department. *Crit Care*. 2005;9(4):376–83.
 189. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of. *Eur Heart J*. 2019;41(4):543–603.
 190. Sinuff T, Adhikari NKJ, Cook DJ, Schünemann HJ, Griffith LE, Rocker G, et al. Mortality predictions in the intensive care unit: Comparing physicians with scoring systems. *Crit Care Med*. 2006;34(3):878–85.
 191. Detsky ME, Harhay MO, Bayard DF, Delman AM, Buehler AE, Kent SA, et al.

- Discriminative Accuracy of Physician and Nurse Predictions for Survival and Functional Outcomes 6 Months After an ICU Admission. *JAMA*. 2017;317(21):2187–95.
192. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1297–310.
 193. Kramer AA, Higgins TL, Zimmerman JE. Comparison of the Mortality Probability Admission Model III, National Quality Forum, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV Hospital Mortality Models. *Crit Care Med*. 2014;42(3):544–53.
 194. Kramer AA, Higgins TL, Zimmerman JE. Comparing Observed and Predicted Mortality Among ICUs Using Different Prognostic Systems. *Crit Care Med*. 2015;43(2):261–9.
 195. Desautels T, Calvert J, Hoffman J, Jay M, Kerem Y, Shieh L, et al. Prediction of Sepsis in the Intensive Care Unit With Minimal Electronic Health Record Data: A Machine Learning Approach. *JMIR Med Informatics*. 2016;4(3):e28.
 196. Higgins TL, Teres D, Copes WS, Nathanson BH, Stark M, Kramer AA. Assessing contemporary intensive care unit outcome: An updated Mortality Probability Admission Model (MPM0-III). *Crit Care Med*. 2007;35(3):827–35.
 197. Harrison DA, Parry GJ, Carpenter JR, Short A, Rowan K. A new risk prediction model for critical care: The Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC) model. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1091–8.
 198. Levy MM, Macias WL, Vincent J-L, Russell J a, Silva E, Trzaskoma B, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2194–201.
 199. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):943–5.
 200. Goulden R, Hoyle M-C, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J*. 2018;35(6):345–9.
 201. Siddiqui S, Chua M, Kumaresh V, Choo R. A comparison of pre ICU admission SIRS, EWS and q SOFA scores for predicting mortality and length of stay in ICU. *J Crit Care*. 2017;41:191–3.
 202. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and

- in-hospital mortality from Covid-19 – a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2020;28(1):66.
203. Ho KM, Finn J, Knuiman M, Webb SAR. Combining multiple comorbidities with Acute Physiology Score to predict hospital mortality of critically ill patients: A linked data cohort study. *Anaesthesia.* 2007;62(11):1095–100.
 204. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA.* 2017;318(13):1241–9.
 205. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998;36(1):8–27.
 206. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(3):221–9.
 207. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754–8.
 208. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
 209. Reith FCM, Van den Brande R, Synnot A, Gruen R, Maas AIR. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2016 Jan 12;42(1):3–15.
 210. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet.* 1974;304(7872):81–4.
 211. Innocenti F, Bianchi S, Guerrini E, Vicidomini S, Conti A, Zanobetti M, et al. Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit. *Eur J Emerg Med.* 2014;21(4):254–9.
 212. Yu K-H, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(10):719–31.
 213. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation.* 2020;142(16):1521–3.
 214. Ker J, Wang L, Rao J, Lim T. Deep Learning Applications in Medical Image Analysis. *IEEE Access.* 2018;6:9375–89.
 215. Farhat H, Sakr GE, Kilany R. Deep learning applications in pulmonary medical imaging: recent updates and insights on COVID-19. *Mach Vis Appl.* 2020;31(6):53.
 216. Batalden PB, Davidoff F. What is “quality improvement” and how can it transform healthcare? *Qual Saf Heal Care.* 2007;16(1):2–3.

217. Comfere NI, Matulis JC, O'Horo JC. Quality improvement and healthcare: The Mayo Clinic quality Academy experience. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2020;20:100170.
218. McCoy A, Das R. Reducing patient mortality, length of stay and readmissions through machine learning-based sepsis prediction in the emergency department, intensive care unit and hospital floor units. *BMJ Open Qual.* 2017;6(2):e000158.
219. Niven AS, Herasevich S, Pickering BW, Gajic O. The future of critical care lies in quality improvement and education. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(6):649–56.
220. Khuri SF, Daley J, Henderson W, Hur K, Demakis J, Aust JB, et al. The Department of Veterans Affairs' NSQIP: The first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. *Ann Surg.* 1998;228(4):491–507.
221. Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward Smarter Lumping and Smarter Splitting: Rethinking Strategies for Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trial Design. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):147–55.
222. Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):20–31.
223. Opal SM, Dellinger RP, Vincent J-L, Masur H, Angus DC. The Next Generation of Sepsis Clinical Trial Designs. *Crit Care Med.* 2014;42(7):1714–21.
224. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature.* 2009;458(7239):719–24.
225. Tsuchida J, Rothman J, McDonald K-A, Nagahashi M, Takabe K, Wakai T. Clinical target sequencing for precision medicine of breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(2):131–40.
226. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, et al. Developing a Clinically Feasible Personalized Medicine Approach to Pediatric Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):309–15.
227. Vincent J-L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):S534-8.
228. Girbes ARJ, de Grooth H-J. Time to stop randomized and large pragmatic trials for intensive care medicine syndromes: the case of sepsis and acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis.* 2020;12(S1):S101–9.
229. Semler MW, Bernard GR, Aaron SD, Angus DC, Biros MH, Brower RG, et al.

- Identifying Clinical Research Priorities in Adult Pulmonary and Critical Care. NHLBI Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(4):511–23.
230. McConnell KW, Coopersmith CM. Pathophysiology of septic shock: From bench to bedside. *Press Medicale.* 2016;45(4):e93–8.
231. Langley RJ, Tsalik EL, van Velkinburgh JC, Glickman SW, Rice BJ, Wang C, et al. An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis. *Sci Transl Med.* 2013;5(195):195ra95.
232. Wong H. Sepsis Biomarkers. *J Pediatr Intensive Care.* 2019;08(01):11–6.
233. Stanski NL, Stenson EK, Cvijanovich NZ, Weiss SL, Fitzgerald JC, Bigham MT, et al. PERSEVERE Biomarkers Predict Severe Acute Kidney Injury and Renal Recovery in Pediatric Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(7):848–55.
234. Wong HR. Intensive care medicine in 2050: precision medicine. *Intensive Care Med.* 2017;43(10):1507–9.
235. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4.
236. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228.
237. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1620–8.
238. Fathi M, Markazi-Moghaddam N, Ramezankhani A. A systematic review on risk factors associated with sepsis in patients admitted to intensive care units. *Aust Crit Care.* 2019;32(2):155–64.
239. Luhr R, Cao Y, Söderquist B, Cajander S. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002–2016. *Crit Care.* 2019;23(1):241.
240. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):12–9.
241. 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(10):2576–82.

242. 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(3):385–97.
243. Grozdanovski K, Milenkovic Z, Demiri I, Spasovska K. Prediction of outcome from community-acquired severe sepsis and septic shock in tertiary-care university hospital in a developing country. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:182324.
244. Toufen Jr C, Franca S, Okamoto V, Salge J, Carvalho C. Infection as an independent risk factor for mortality in the surgical intensive care unit. *Clinics.* 2013;68(8):1103–8.
245. Liu N, Ren J, Yu L, Xie J. Mechanical ventilation associated with worse survival in septic patients: a retrospective analysis of MIMIC-III. *J Emerg Crit Care Med.* 2020;4(0):14–21.
246. Dhital R, Basnet S, Poudel DR. Predictors and outcome of invasive mechanical ventilation in hospitalized patients with sepsis: data from National Inpatient Sample. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(2):49–52.
247. Elke G, Bloos F, Wilson DC, Meybohm P. Identification of developing multiple organ failure in sepsis patients with low or moderate SOFA scores. *Crit Care.* 2018;22(1):147.
248. Peelen L, de Keizer NF, Peek N, Scheffer GJ, van der Voort PHJ, de Jonge E. The influence of volume and intensive care unit organization on hospital mortality in patients admitted with severe sepsis: a retrospective multicentre cohort study. *Crit Care.* 2007;11(2):R40.
249. Gašparović V, Gornik I, Ivanović D. Sepsis syndrome in Croatian intensive care units: Piloting a national comparative clinical database. *Croat Med J.* 2006;47(3):404–9.
250. Gvozdrenović L, Knežević V, Knežević A, Gvozdrenović N, Gojković Z. National estimates of severe sepsis (our experience in Novi Sad, Serbia). *Brazilian J Infect Dis.* 2013;17(3):381–2.
251. Bumbasirevic V, Stanisavljevic J, Velickovic J, Hadzibegovic A, Milenkovic M, Ivancevic N. Sepsis and septic shock - recognize early, act fast, treat right. *Srp Arh Celok Lek.* 2020;148(7–8):497–502.
252. Djuric O, Markovic-Denic L, Jovanovic B, Jovanovic S, Marusic V, Bumbasirevic V. Bacterial bloodstream infections in level-i trauma intensive care unit in serbia: Incidence, causative agents and outcomes. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(12):1079–87.
253. Hashmi M, Beane A, Taqi A, Memon M, Athapattu P, Khan Z, et al. Pakistan Registry

- of Intensive CarE (PRICE): Expanding a lower middle-income, clinician-designed critical care registry in South Asia. *J Intensive Care Soc.* 2019;20(3):190–5.
254. Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol.* 2015;7:449–90.
 255. Schwarzkopf D, Rüdell H, Gründling M, Putensen C, Reinhart K. The German Quality Network Sepsis: study protocol for the evaluation of a quality collaborative on decreasing sepsis-related mortality in a quasi-experimental difference-in-differences design. *Implement Sci.* 2018;13(1):15.
 256. Jones AE. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2010;303(8):739–46.
 257. Broder G, Weil MH. Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Science.* 1964;143(3613):1457–9.
 258. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567–73.
 259. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah C V, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1670–7.
 260. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Castro Villamor MA, Mangas IM, del Brío Ibáñez P, Delgado Benito JF, et al. Prognostic value of lactate in prehospital care as a predictor of early mortality. *Am J Emerg Med.* 2019;37(9):1627–32.
 261. Yu G, Yoo SJ, Lee S-H, Kim JS, Jung S, Kim Y-J, et al. Utility of the early lactate area score as a prognostic marker for septic shock patients in the emergency department. *Acute Crit Care.* 2019;34(2):126–32.
 262. Bhat SR, Swenson KE, Francis MW, Wira CR. Lactate clearance predicts survival among patients in the emergency department with severe sepsis. *West J Emerg Med.* 2015;16(7):1118–26.
 263. Dudaryk R, Navas-Blanco JR, Ferreira TD, Epstein RH. Failure to Clear Intermediate Lactate Levels in Ward Patients With Admission Blood Cultures Did Not Increase the Risk of Intensive Care Unit Transfer or In-Hospital Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 2021;13(2):e13326.
 264. Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, Bellomo R. Mortality is Greater in Septic Patients with Hyperlactatemia Than with Refractory Hypotension. *Shock.* 2017;48(3):294–300.

265. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: Impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41(3):791–9.
266. Gharipour A, Razavi R, Gharipour M, Modarres R, Nezafati P, Mirkheshti N. The incidence and outcome of severe hyperlactatemia in critically ill patients. *Intern Emerg Med*. 2021;16(1):115–23.
267. Vincent J-L, Quintairos e Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016;20(1):257.
268. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19(1):74.
269. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CMS, Colombo G, Assuncao MSC. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis—Time for a Reappraisal? A Retrospective Cohort Study. *Shock*. 2016;46(5):480–5.
270. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45(5):524–8.
271. Chen H, Zhao C, Wei Y, Jin J. Early lactate measurement is associated with better outcomes in septic patients with an elevated serum lactate level. *Crit Care*. 2019;23(1):351.
272. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA*. 2019;321(7):654–64.
273. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, et al. Understanding lactatemia in human sepsis potential impact for early management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):582–9.
274. Reisner-Sénélar L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen’s records. *Intensive Care Med*. 2011;37(7):1084–6.
275. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz J V., Dorman T, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2017;37:270–6.
276. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU admission, discharge, and triage guidelines: A framework to enhance clinical

- operations, development of institutional policies, and further research. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1553–602.
277. Gopalan PD, Pershad S. Decision-making in ICU – A systematic review of factors considered important by ICU clinician decision makers with regard to ICU triage decisions. *J Crit Care.* 2019;50:99–110.
278. Wendon J, Hodgson C, Bellomo R. Rapid response teams improve outcomes: we are not sure. *Intensive Care Med.* 2016;42(4):599–601.
279. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323–9.
280. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2015;43(1):3–12.
281. Powell ES, Khare RK, Courtney DM, Feinglass J. Lower mortality in sepsis patients admitted through the ED vs direct admission. *Am J Emerg Med.* 2012;30(3):432–9.
282. Lilly CM. The ProCESS Trial — A New Era of Sepsis Management. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1750–1.
283. Higgins TL, McGee WT, Steingrub JS, Rapoport J, Lemeshow S, Teres D. Early indicators of prolonged intensive care unit stay: impact of illness severity, physician staffing, and pre-intensive care unit length of stay. *Crit Care Med.* 2003;31(1):45–51.
284. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351–63.
285. Durairaj L, Will JG, Torner JC, Doebbeling BN. Prognostic factors for mortality following interhospital transfers to the medical intensive care unit of a tertiary referral center. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1981–6.
286. Rush B, Tyler PD, Stone DJ, Geisler BP, Walley KR, Celi LA. Outcomes of Ventilated Patients With Sepsis Who Undergo Interhospital Transfer. *Crit Care Med.* 2018;46(1):e81–6.
287. Gerber DR, Schorr C, Ahmed I, Dellinger RP, Parrillo J. Location of patients before transfer to a tertiary care intensive care unit: Impact on outcome. *J Crit Care.* 2009;24(1):108–13.
288. Kahn JM, Rak KJ, Kuza CC, Ashcraft LE, Barnato AE, Fleck JC, et al. Determinants of intensive care unit telemedicine effectiveness an ethnographic study. *Am J Respir*

- Crit Care Med. 2019;199(8):970–9.
289. Fortis S, Sarrazin M V., Beck BF, Panos RJ, Reisinger HS. ICU Telemedicine Reduces Interhospital ICU Transfers in the Veterans Health Administration. *Chest*. 2018;154(1):69–76.
 290. Whiles B, Deis A, Miller P, Simpson S. Comorbid Conditions Predict Outcomes in Patients With Severe Sepsis. *Chest*. 2016;149(4):A170.
 291. Sakhuja A, Nanchal RS, Gupta S, Amer H, Kumar G, Albright RC, et al. Trends and Outcomes of Severe Sepsis in Patients on Maintenance Dialysis. *Am J Nephrol*. 2016;43(2):97–103.
 292. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e187571.
 293. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The Epidemiology of Sepsis in Patients With Malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432–40.
 294. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
 295. Esper AM, Martin GS. The impact of comorbid conditions on critical illness. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2728–35.
 296. Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD, et al. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(2):539–45.
 297. Alrawashdeh M, Klompas M, Simpson SQ, Kadri SS, Poland R, Sands K, et al. Epidemiology and Outcomes of Sepsis in Previously Healthy Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Supplement_2):S22–3.
 298. Ladha KS, Zhao K, Quraishi SA, Kurth T, Eikermann M, Kaafarani HMA, et al. The Deyo-Charlson and Elixhauser-van Walraven Comorbidity Indices as predictors of mortality in critically ill patients. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008990.
 299. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):281–8.
 300. Walker AMN, Drozd M, Hall M, Patel PA, Paton M, Lowry J, et al. Prevalence and Predictors of Sepsis Death in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Left

- Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20):e009684.
301. Cooper AJ, Keller SP, Chan C, Glotzbecker BE, Klompas M, Baron RM, et al. Improvements in sepsis-associated mortality in hospitalized patients with cancer versus those without cancer: A 12-year analysis using clinical data. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(4):466–73.
 302. Brown JR, Edwards FH, O'Connor GT, Ross CS, Furnary AP. The Diabetic Disadvantage: Historical Outcomes Measures in Diabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery - The Pre-Intravenous Insulin Era. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(4):281–8.
 303. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1993;19(5):265–72.
 304. Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med.* 2010;38(1):16–24.
 305. Beck MK, Jensen AB, Nielsen AB, Perner A, Moseley PL, Brunak S. Diagnosis trajectories of prior multi-morbidity predict sepsis mortality. *Sci Rep.* 2016;6(1):36624.
 306. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2249–55.
 307. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2010;38(3):838–42.
 308. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3180–8.
 309. Mongkolpun W, Provenzano B, Preiser J-C. Updates in Glycemic Management in the Hospital. *Curr Diab Rep.* 2019;19(11):133.
 310. Stoudt K, Chawla S. Don't Sugar Coat It: Glycemic Control in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2019;34(11–12):889–96.
 311. Rhee C, Wang R, Zhang Z, Fram D, Kadri SS, Klompas M. Epidemiology of Hospital-Onset Versus Community-Onset Sepsis in U.S. Hospitals and Association With Mortality. *Crit Care Med.* 2019;47(9):1169–76.

312. Rello J. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1210–6.
313. Auriemma CL, Zhuo H, Delucchi K, Deiss T, Liu T, Jauregui A, et al. Acute respiratory distress syndrome-attributable mortality in critically ill patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1222–31.
314. Ferro TN, Goslar PW, Romanovsky AA, Petersen SR. Smoking in trauma patients: the effects on the incidence of sepsis, respiratory failure, organ failure, and mortality. *J Trauma.* 2010;69(2):308–12.
315. Vukoja M, Rebić P, Lazić Z, Mitić Milikić M, Milenković B, Zvezdin B, et al. Early detection of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care patients. *Med Pregl.* 2013;66(1–2):46–52.
316. Vukoja M, Kopitovic I, Lazic Z, Milenkovic B, Stankovic I, Zvezdin B, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1993–2002.
317. Wildman MJ, Sanderson CFB, Groves J, Reeves BC, Ayres JG, Harrison D, et al. Survival and quality of life for patients with COPD or asthma admitted to intensive care in a UK multicentre cohort: the COPD and Asthma Outcome Study (CAOS). *Thorax.* 2009;64(2):128–32.
318. Wildman MJ, Harrison DA, Brady AR, Rowan K. Case mix and outcomes for admissions to UK adult, general critical care units with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2005;9(Suppl 3):S38–48.
319. Huang W, Xie R, Hong Y, Chen Q. Association Between Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Prognosis of Patients Admitted to the Intensive Care Unit for Non-COPD Reasons: A Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:279–87.
320. Plotnikow GA, Accoce M, Fredes S, Tiribelli N, Setten M, Dorado J, et al. High-Flow Oxygen Therapy Application in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure: A Multicenter Study. *Crit Care Explor.* 2021;3(2):e0337.
321. Cortegiani A, Longhini F, Madotto F, Groff P, Scala R, Crimi C, et al. High flow nasal therapy versus noninvasive ventilation as initial ventilatory strategy in COPD exacerbation: a multicenter non-inferiority randomized trial. *Crit Care.*

- 2020;24(1):692.
322. Jones TW, Smith SE, Van Tuyl JS, Newsome AS. Sepsis With Preexisting Heart Failure: Management of Confounding Clinical Features. *J Intensive Care Med.* 2020;088506662092829.
 323. Prabhu MM, Yalakala SK, Shetty R, Thakkar A, Sitapara T. Prognosis of left ventricular systolic dysfunction in septic shock patients. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(3):OC05-8.
 324. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and Outcomes of Infection-Related Hospital Admissions of Heart Failure Patients. *PLoS One.* 2013;8(8):e72476.
 325. Abou Dagher G, Hajjar K, Khoury C, El Hajj N, Kanso M, Makki M, et al. Outcomes of patients with systolic heart failure presenting with sepsis to the emergency department of a tertiary hospital: a retrospective chart review study from Lebanon. *BMJ Open.* 2018;8(7):e022185.
 326. Ishak Gabra N, Kim B, Iyengar R, Duttuluri M, Lee S, Pan D, et al. Outcomes of Patients With Chronic Heart Failure and Septic Shock. *Chest.* 2017;152(4):A377.
 327. Ouellette DR, Shah SZ. Comparison of outcomes from sepsis between patients with and without pre-existing left ventricular dysfunction: a case-control analysis. *Crit Care.* 2014;18(2):R79.
 328. Truong T-TN, Dunn AS, McCardle K, Glasser A, Huprikar S, Poor H, et al. Adherence to fluid resuscitation guidelines and outcomes in patients with septic shock: Reassessing the “one-size-fits-all” approach. *J Crit Care.* 2019;51:94–8.
 329. Nathan N, Sculier J-P, Ameye L, Paesmans M, Bogdan-Dragos G, Meert A-P. Sepsis and Septic Shock Definitions in Patients With Cancer Admitted in ICU. *J Intensive Care Med.* 2021;36(3):255–61.
 330. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
 331. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1366–82.
 332. Soares M, Bozza FA, Azevedo LCP, Silva UVA, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to intensive care units. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3315–24.
 333. Oltean S, Țățulescu D, Bondor C, Slavcovici A, Cismaru C, Lupșe M, et al. Charlson’s weighted index of comorbidities is useful in assessing the risk of death in septic

- patients. *J Crit Care*. 2012;27(4):370–5.
334. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.
 335. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen J-G, Goedhals D, Sempa JB, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. Griffin DE, editor. *MBio*. 2021;12(1):e03647-20.
 336. Norena M, Wong H, Thompson WD, Keenan SP, Dodek PM. Adjustment of intensive care unit outcomes for severity of illness and comorbidity scores. *J Crit Care*. 2006;21(2):142–50.
 337. Cui Y, Wang T, Bao J, Tian Z, Lin Z, Chen D. Comparison of Charlson’s weighted index of comorbidities with the chronic health score for the prediction of mortality in septic patients. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(14):2623–7.
 338. Needham DM, Bronskill SE, Sibbald WJ, Pronovost PJ, Laupacis A. Mechanical ventilation in Ontario, 1992–2000: Incidence, survival, and hospital bed utilization of noncardiac surgery adult patients. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1504–9.
 339. Alonso-Morán E, Nuño-Solinis R, Onder G, Tonnara G. Multimorbidity in risk stratification tools to predict negative outcomes in adult population. *Eur J Intern Med*. 2015;26(3):182–9.
 340. Payá-Llorente C, Martínez-López E, Sebastián-Tomás JC, Santarrufina-Martínez S, De’Angelis N, Martínez-Pérez A. The impact of age and comorbidity on the postoperative outcomes after emergency surgical management of complicated intra-abdominal infections. *Sci Rep*. 2020;10(1):1631.
 341. Sharabiani MTA, Aylin P, Bottle A. Systematic Review of Comorbidity Indices for Administrative Data. *Med Care*. 2012;50(12):1109–18.
 342. Christensen S, Johansen MB, Christiansen CF, Jensen R, Lemeshow S. Comparison of Charlson comorbidity index with SAPS and APACHE scores for prediction of mortality following intensive care. *Clin Epidemiol*. 2011;3(1):203–11.
 343. Stavem K, Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R. Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: Agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clin Epidemiol*. 2017;9:311–20.
 344. Nielsen AB, Thorsen-Meyer H-C, Belling K, Nielsen AP, Thomas CE, Chmura PJ, et al. Survival prediction in intensive-care units based on aggregation of long-term disease history and acute physiology: a retrospective study of the Danish National

- Patient Registry and electronic patient records. *Lancet Digit Heal.* 2019;1(2):e78–89.
345. Quach S, Hennessy DA, Faris P, Fong A, Quan H, Doig C. A comparison between the APACHE II and Charlson Index Score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC Health Serv Res.* 2009;9(1):129.
 346. Singh B, Singh A, Ahmed A, Wilson GA, Pickering BW, Herasevich V, et al. Derivation and validation of automated electronic search strategies to extract Charlson comorbidities from electronic medical records. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(9):817–24.
 347. Choi JS, Kim MH, Kim YC, Lim YH, Bae HJ, Kim DK, et al. Recalibration and validation of the Charlson Comorbidity Index in an Asian population: the National Health Insurance Service-National Sample Cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):13715.
 348. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med.* 2020;288(4):469–76.
 349. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6):2103–9.
 350. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care.* 2010;25(3):398–405.
 351. Zilberberg MD, Nathanson BH, Ways J, Shorr AF. Characteristics, Hospital Course, and Outcomes of Patients Requiring Prolonged Acute Versus Short-Term Mechanical Ventilation in the United States, 2014–2018. *Crit Care Med.* 2020;48(11):1587–94.
 352. Kramer AA, Zimmerman JE, Knaus WA. Severity of Illness and Predictive Models in Society of Critical Care Medicine's First 50 Years: A Tale of Concord and Conflict. *Crit Care Med.* 2021;49(5):728–40.
 353. Kramer AA. A novel method using vital signs information for assistance in making a discharge decision from the intensive care unit: identification of those patients at highest risk of mortality on the floor or discharge to a hospice. *Med Res Arch.* 2017;5(12):1–12.
 354. Deliberato RO, Escudero GG, Bulgarelli L, Neto AS, Ko SQ, Campos NS, et al. SEVERITAS: An externally validated mortality prediction for critically ill patients in low and middle-income countries. *Int J Med Inform.* 2019;131:103959.
 355. Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, De Villa E, Conti A, Zanobetti M, et al. SOFA score

- in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):405–12.
356. Ribas VJ, Vellido A, Ruiz-Rodríguez JC, Rello J. Severe sepsis mortality prediction with logistic regression over latent factors. *Expert Syst Appl*. 2012;39(2):1937–43.
357. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014;18(2):R42.
358. Mohamed AKS, Mehta AA, James P. Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical Intensive Care Unit. *Lung India*. 2017;34(4):330–5.
359. Li W, Wang M, Zhu B, Zhu Y, Xi X. Prediction of median survival time in sepsis patients by the SOFA score combined with different predictors. *Burn Trauma*. 2020;8:tkz006.
360. Kovach CP, Fletcher GS, Rudd KE, Grant RM, Carlbom DJ. Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital. Moreira J, editor. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222563.
361. Sadaka F, EthmaneAbouElMaali C, Cytron MA, Fowler K, Javaux VM, O'Brien J. Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *J Clin Med Res*. 2017;9(11):907–10.
362. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care*. 2012;16(4):R149.
363. Al Saleh K, AlQahtani RM. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(18):e25013.
364. Gao L, Shi Q, Li H, Guo Q, Yan J. Prognostic value of baseline APACHE II score combined with uric acid concentration for short-term clinical outcomes in patients with sepsis. *All Life*. 2020;13(1):416–25.
365. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(7):e22942.
366. Liu J, Bai C, Li B, Shan A, Shi F, Yao C, et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units. *Sci Rep*. 2021;11(1):1275.

8. Prilozi

Prilog 1. APACHE II skor

Fiziološki parametri		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura (°C)		≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Srednji arterijski pritisak (mm Hg)		≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Puls (/min)		≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39,9
Frekvencija disanja (/min)		≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksigenacija (mmHg)	a.FiO ₂ >0,5 A-a DO ₂	≥500	350-499	200-349		<200				
	b.FiO ₂ <0,5 PaO ₂					>70	61-70		55-60	<55
pH arterijske krvi		≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Natrijum (mmol/l)		≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Kalijum (mmol/l)		≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Kreatinin (mg/dl, dvostruke vrednosti za akutno bubrežno oštećenje)		≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit (%)		≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukociti		≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glasgow-Coma-Scala (GCS)		Skor = 15 minus aktuelni GCS								
Bikarbonati (HCO ₃ mmol/l)		≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
A = Ukupni akutni fiziološki skor		Zbir 12 pojedinačnih parametara								
B – Uzrast		C – Hronično zdravstveno stanje:								
≤44	0 bodova	Ukoliko postoji podatak o teškoj organskoj insuficijenciji ili imunodeficijenciji, dodaju se: a. po 5 bodova za svaki organski sistem kod pacijenata koji se ne operišu kao i kod pacijenata podvrgnutih hitnoj hirurškoj intervenciji b. po 2 boda za svaki organski sistem kod pacijenata podvrgnutim elektivnim hirurškim zahvatima								
45-54	2 boda									
55-64	3 boda									
65-74	5 bodova									
≥75	6 bodova									
APACHE II skor = A (akutni fiziološki skor) + B (uzrast) + C (hronično zdravstveno stanje)										

Prilog 2. SOFA skor

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respiratorni PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) sa respiratornom potporom	<100 (13.3) sa respiratornom potporom
Koagulacioni trombociti x10 ³ /μl	≥150	<150	<100	<50	<20
Jetreni bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102– 204)	>12.0 (204)
Kardiovaskularni <i>*doza kateholamina = μg/kg/min u trajanju najmanje 1h</i>	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 ili dobutamin (bilo koja doza)*	Dopamin 5.1–15 ili adrenalin ≤0.1 ili noradrenalin ≤0.1*	Dopamin >15 ili adrenalin >0.1 ili noradrenalin >0.1*
Centralni nervni sistem GCS skor	15	13–14	10–12	6–9	<6
Bubrežni kreatinin, mg/dl (μmol/l) diureza, ml/dan	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110– 170)	2.0–3.4 (171– 299)	3.5–4.9 (300–440) ili <500	>5.0 (440) ili <200

Prilog 3. Čarlsonov indeks komorbiditeta

Dodeljen ponder za osnovnu bolest	Osnovna bolest
1	Infarkt miokarda
	Kongestivna srčana bolest
	Periferna vaskularna bolest
	Cerebrovaskularna bolest
	Demencija
	Hronična bolest pluća
	Bolest vezivnog tkiva
	Ulcerozna bolest
	Blaga bolest jetre
	Diabetes mellitus
	2
Umerena ili teška bolest bubrega	
Diabetes sa terminalnim oštećenjem organa	
Maligni tumor unutar 5 godina	
Leukemija	
Limfom	
3	Umerena ili teška bolest jetre
6	Metastatski solidni tumor
	AIDS
Čarlsonov indeks komorbiditeta = zbir dodeljenih pondera	

Prilog 4. Glazgov koma skala

Broj poena	Odgovor
Otvaranje očiju	
4	Otvara oči spontano
3	Otvara oči na poziv, govornu naredbu
2	Otvara oči na bolnu stimulaciju
1	Ne otvara oči bilo na kakvu stimulaciju
Motorni odgovor	
6	Ispunjava komande
5	Pokretom lokalizuje ka bolnoj stimulaciji
4	Neadekvatni pokreti kao odgovor na bolnu stimulaciju, odmiče se od bolnog stimulusa
3	Fleksija gornjih ekstremiteta/ekstenzija donjih ekstremiteta kao odgovor na bolnu stimulaciju
2	Ekstenzija svih ekstremiteta kao odgovor na bolnu stimulaciju
1	Ne reaguje na štetne stimulse
Verbalni odgovor	
5	Orijentisan prema osobama, mestu i vremenu
4	Odgovara konfuzno
3	Odgovara neadekvatnim rečima
2	Proizvodi nerazumljive glasove
1	Ne reaguje
GCS skor je zbir broja poena	

Prilog 5. Konverzija protoka kiseonika u FiO_2

Protok kiseonika (l/min)	FiO_2 (%)
Nazalna kanila	
1	24
2	28
3	32
4	36
5	40
6	44
Kiseonička maska	
5-6	40
6-7	50
7-8	60
9	90
10+	99+
Maska sa rezervoarom	
6	60
7	70
8	80

9. Skraćenice

ABI	akutna bubrežna isuficijencija
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
Acetil-CoA	acetil koenzim A
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i> , sindrom stečene imunodeficijencije
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ARDS	akutni respiratorni distress sindrom
ASIR	<i>age-standardized incidence rate</i>
ASMR	<i>age-standardized mortality rate</i>
ATP	adenozin trifosfat
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC	<i>area under the curve</i> , površina ispod krive
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i> - Čarlsonov indeks komorbiditeta
CI	<i>cardiac index</i>
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CO	<i>cardiac output</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPR	srčani i/ili respiratorni zastoj/kardiopulmonalna reanimacija
CRP	C-reaktivni protein
DAMPs	<i>danger-associated molecular patterns</i>
DG	donja granica
DIK	diseminovana intravaskularna koagulacija
DO ₂	dopremanje kiseonika tkivima
DSG	Dijagnostički Srodne Grupe
ED	<i>emergency department</i>
EF	ejekciona frakcija
EGDT	<i>Early Goal Directed Therapy</i>
EKMO	ekstrakorporalna membranska oksigenacija
EMP	Embden-Majerhofov put
ESICM	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
EWS	<i>Early Warning Score</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FiO ₂	frakcija inspiratornog kiseonika
GBD	<i>The Global Burden of Diseases Study</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale/Score</i>
G-CSF	<i>granulocyte colony stimulating factor</i>
GG	gornja granica
Hgb	konzentracija hemoglobina u krvi
HMGB1	<i>high mobility group box 1 protein</i>
HOBP	hronična opstruktivna bolest pluća
HSP	<i>heat shock protein</i>
IBIS	integrisani bolnički informacioni sistem
ICED	<i>The Index of Coexistent Disease</i>
ICNARC	<i>Intensive Care National Audit & Research Centre</i>
ICOM	<i>ICU Outcomes Model</i>
ICON	<i>Intensive Care Over Nations</i>
ICU	<i>intensive care unit</i>
IFN 1	interferon tip 1
IFN- γ	interferon γ

IL	interleukin
INR	<i>international normalized ratio</i>
IP	interval poverenja
IPBV	Institut za plućne bolesti Vojvodine
IRF	interferon regulatorni faktor
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
JIL	jedinica intenzivnog lečenja
KŠ	količnik šansi
LDH	laktat dehidrogenaza
LODs	<i>Logistic Organ Dysfunction Score</i>
LR-	verovatnoća negativnog ishoda
LR+	verovatnoća pozitivnog ishoda
MAP	<i>mean arterial pressure</i>
MCT	monokarboksilatni transporter
MEWS	<i>Modified Early Warning Score</i>
MIK	minimalna inhibitorna koncentracija
MIMIC III	<i>Medical Information Mart for Intensive Care III</i>
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
MODs	<i>Multiple Organ Dysfunction Score</i>
MPM	<i>Mortality Probability Model</i>
NEWS	<i>National Early Warning Score</i>
NF-κB	nuklearni faktor kappa-B
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NK	<i>natural killer</i>
NLO	odnos neutrofililimfociti
NLR	<i>NOD like receptors</i>
NO	azot oksid
NPV	negativna prediktivna vrednost
NT-proBNP	N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida
OHMP	odeljenje za hitnu medicinsku pomoć
OR	<i>odds ratio</i> , količnik šansi
PAMPs	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PaO ₂	parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi
PD-1	<i>programmed cell death protein 1</i>
PIN	poluintenzivna nega
PIRO	<i>Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction</i>
PK	poboljšanje kvaliteta
pre n. e.	pre nove ere
PPV	pozitivna prediktivna vrednost
PRR	<i>pattern-recognition receptors</i>
qSOFA	<i>quick SOFA</i>
RLR	<i>RIG-like receptors</i>
RNK	ribonukleinska kiselina
ROC	<i>receiver operating curve</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RRT	<i>rapid response team</i>
SAD	Sjedinjene Američke Države
SaO ₂	saturacija kiseonikom arterijske krvi
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>

SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
ScvO ₂	saturacija kiseonikom centralne venske krvi
SD	standardna devijacija
SE	standardna pogreška
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SIS	<i>Surgical Infection Society</i>
SOAP	<i>Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
SvO ₂	saturacija kiseonikom mešane venske krvi
TF	tkivni faktor
TGF	<i>transforming growth factor</i>
Th	<i>T helper</i>
TLR	<i>Toll like receptors</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TT	tačnost testa
VO ₂	potrošnja kiseonika u tkivima
WFSICCM	<i>World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine</i>

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Независни предиктори морталитета код пацијената у сепси
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије - Клиничка истраживања
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p><u>Докторска дисертација.</u></p>
<p>1.2 Врсте података</p> <p>а) <u>квантитативни</u></p> <p>б) <u>квалитативни</u></p>
<p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови</p> <p>б) <u>клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</u></p> <p>в) генотипови: навести врсту _____</p> <p>г) административни подаци: навести врсту _____</p> <p>д) узорци ткива: навести врсту _____</p> <p>ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____</p> <p>е) текст, навести врсту _____</p> <p>ж) мапа, навести врсту _____</p> <p>з) остало: описати _____</p>

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- a) Excel фајл, датотека **.xlsx**
- b) SPSS фајл, датотека **.sav**
- c) PDF фајл, датотека **.pdf**
- d) Текст фајл, датотека **.doc**
- e) JPG фајл, датотека **.jpg**
- f) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли **велики број варијабли**
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **307 испитаника**

1.3.3. Поновљена мерења

- a) да
- б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- a) **Да**
- б) *Не*

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) **корелационо истраживање, навести тип: опсервационо, делом проспективно, делом ретроспективно**

ц) анализа текста, навести тип _____

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података контролисан је применом различитих статистичких метода и поређењем са литературним подацима.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **Репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду**.

3.1.2. URL адреса **<https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>**

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2. Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да** Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

15.07.2013. Етичка комисија Института за Плућне болести Војводине, Сремска Каменица

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
 - б) Подаци су анонимизирани
 - ц) Остало, навести шта
-

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) **јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство - некомерцијално - без прераде (CC BY-NC-ND)

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Срђан Гавриловић, srdjan_gavrilovic@yahoo.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Срђан Гавриловић, srdjan_gavrilovic@yahoo.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Срђан Гавриловић, srdjan_gavrilovic@yahoo.com