

Usporedba prediktivne vrijednosti qSOFA, SOFA zbroja i SIRS kriterija u prediktivnoj smrtnosti odraslih bolesnika s izvanbolničkom bakterijemijom

Kusulja, Marija

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:066852>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Kusulja

**Usporedba prediktivne vrijednosti
qSOFA, SOFA zbroja i SIRS kriterija u
prediktivnoj smrtnosti odraslih
bolesnika s izvanbolničkom
bakterijemijom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2023.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Kusulja

**Usporedba prediktivne vrijednosti
qSOFA, SOFA zbroja i SIRS kriterija u
prediktivnoj smrtnosti odraslih
bolesnika s izvanbolničkom
bakterijemijom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2023.

Disertacija je izrađena u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Marija Santini, dr. med.

Zahvaljujem svojoj dugogodišnjoj mentorici izv. prof. dr. sc. Mariji Santini na strpljenju, vodstvu i neprestanoj edukaciji.

Zahvaljujem i osobama koje su pomogle u izradi ovog rada: prvenstveno prof. dr. sc. Vladimiru Trkulji, prof. dr. sc. Arjani Tambić-Andrašević, tadašnjim studentima Karli Margetić, Elizabeti Skočibušić i Borni Grgiću, te zaposlenicama Odjela za medicinsku dokumentaciju Klinike: Ankici, Mimi i Žani.

Zahvaljujem svojim prijateljima Vedranu i Niki na motivaciji i lekturi.

Naposljetku, zahvaljujem svojoj obitelji na podršci, posebno Hrvoju, Marku, Alisi i Megi.

POPIS OZNAKA I KRATICA

CCI – Charlsonov indeks komorbiditeta (eng. *Charlson commorbidity index*)

CKD-EPI – Kolaboracije o epidemiologiji kronične bubrežne bolesti (eng. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

GCS – Glasgow skala kome (eng. *Glasgow coma scale*)

IMV – invazivna mehanička ventilacija

IQR – interkvartilni raspon

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

MAP – srednji arterijski tlak (eng. *mean arterial pressure*)

MODS – multiorganska disfunkcija (eng. *multiple organ dysfunction syndrome*)

MOVER – povratna metoda procjene varijance (eng. *method of variance estimate recovery*)

NFB – kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije

PaO₂/FiO₂ – omjer parcijalnog tlaka kisika i frakcije udahnutog kisika

PIRO – sustav koji se sastoji od predispozicije, infekcije, odgovora na infekciju te organske disfunkcije (eng. *predisposition, infection, response, organ dysfunction*)

qSOFA – brzi SOFA bodovni sustav (eng. *quick SOFA score*)

SIRS – sustavni upalni odgovor (eng. *systemic inflammatory response syndrome*)

SOFA – sekvencijalni bodovni sustav zatajenja organa (eng. *sequential organ failure assesment score*)

TNM – klasifikacija anatomske proširenosti zloćudnih tumora (eng. *Tumor - Node - Metastasis Classification*)

VV ECMO – veno-venska vantjelesna membranska oksigenacija (eng. *extracorporeal membrane oxygenation*)

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1 Incidencija sepse i smrtnost	1
1.2 Pojmovi vezani za sepsu	1
1.3 Definicije sepse.....	3
1.3.1 Prva službena definicija sepse iz 1991. godine	3
1.3.2 Druga međunarodna definicija sepse iz 2001. godine.....	4
1.3.3 Definicije sepse s Merinoff simpozija iz 2010. godine	4
1.3.4 Treća međunarodna definicija sepse iz 2016. godine.....	5
1.4 Uloga validacije bodovnih sustava za sepsu.....	7
1.5 Svrha rada	8
2. HIPOTEZA.....	9
3. CILJEVI RADA	10
3.1 Opći cilj.....	10
3.2 Specifični ciljevi:	10
4. ISPITANICI I METODE	11
4.1 Osnovni dizajn	11
4.2 Ispitanici.....	11
4.2.1 Uključni kriteriji	11
4.2.2. Isključni kriteriji	12
4.2.3 Duljina praćenja.....	12
4.3 Postupci istraživanja	13
4.3.1 Prikupljeni podaci i definicije vezane za istraživanje	13
4.3.2 Analiza i statistička obrada podataka	15
5. REZULTATI	18

5.1 Demografske i kliničke značajke bolesnika.....	18
5.2 Promatrani ishodi u cijeloj kohorti	26
5.2.1 Grube i prilagođene vjerojatnosti promatranih ishoda	29
5.2.2 Usporedba incidencije ishoda u dvjema nasumično raspodijeljenim podskupinama.....	33
5.3 Promatrani ishodi u dobnim podskupinama bolesnika	35
5.4 Stratifikacija rizika u bolesnika s qSOFA 0 – 1.....	40
6. RASPRAVA.....	45
7. ZAKLJUČAK.....	59
8. SAŽETAK.....	60
9. SAŽETAK NA ENGLLESKOM JEZIKU.....	61
10. POPIS LITERATURE.....	62
11. ŽIVOTOPIS	71

1. UVOD I SVRHA RADA

Prema definiciji iz 2016. godine sepsa je životno ugrožavajuća disfunkcija organa koja je nastala kao posljedica disreguliranog odgovora organizma na infekciju (1). Organi i organski sustavi čija funkcija biva oštećena tijekom sepse mogu, ali ne moraju biti zahvaćeni infekcijom.

1.1 Incidencija sepse i smrtnost

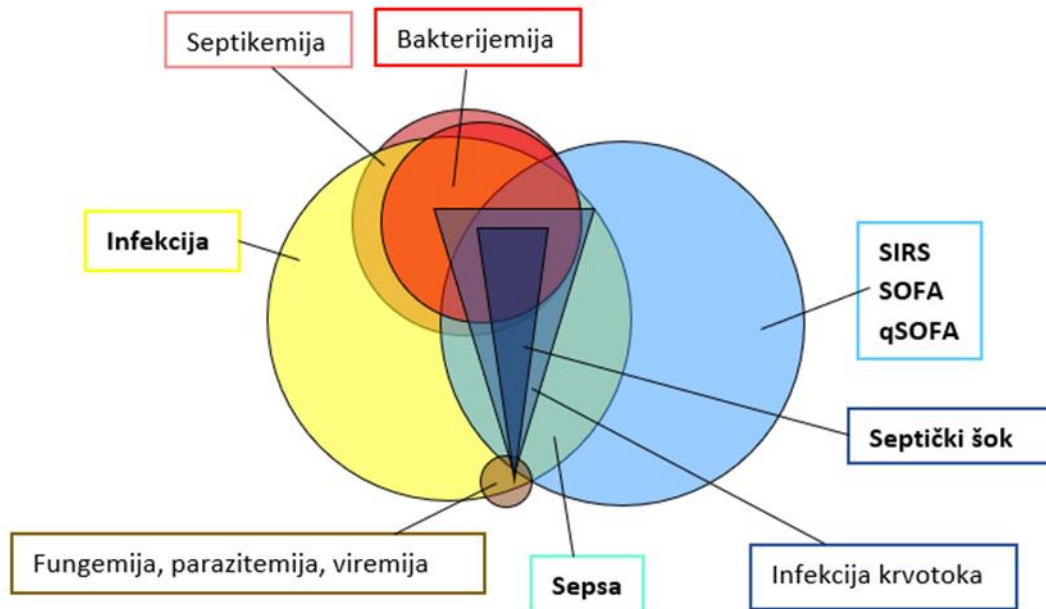
Istraživanje iz 2017. godine pokazalo je incidenciju sepse na svjetskoj razini od 48.9 milijuna slučajeva u godini dana s 11 milijuna smrtnih ishoda. Najveći brojevi zabilježeni su u subsaharskoj Africi, Oceaniji, južnoj, istočnoj i jugoistočnoj Aziji (2). Incidencija sepse u razvijenim državama od 2000. do 2015. godine iznosila je približno 437 slučajeva na 100 000 osoba-godina. Teška sepsa javila se s incidencijom od 270 slučajeva na 100 000 osoba-godina. Smrtnost tijekom hospitalizacije iznosila je 17 % za bolesnike sa sepsom te 26 % za bolesnike s teškom sepsom (3). Incidencija sepse u Hrvatskoj 2006. godine u bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja bila je od 8.6 do 11.7 %, dok je smrtnost varirala od 17 do 29 % u bolesnika sa sepsom te do 72.1 % u onih sa septičkim šokom (4, 5).

Promjene definicija te kodiranja u međunarodnoj klasifikaciji bolesti tijekom godina znatno otežavaju promatranje dinamike incidencije i mortaliteta. Iako neka istraživanja ukazuju na porast incidencije sepse te pad mortaliteta (6, 7), ti su rezultati vjerojatno pristrani te barem dijelom posljedica porasta svijesti kliničara o sepsi, bolje prakse kodiranja bolesti te povećanog udjela stanovnika starije dobi i imunokompromitiranih (8, 9). Ako se promatraju radovi koji se temelje na kliničkim pokazateljima sepse u odnosu na radove koji se temelje na kodiranju prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti, incidencija i mortalitet sepse nisu se znatno mijenjali u posljednjih deset godina (8).

1.2 Pojmovi vezani za sepsu

Pojam sepsa postoji već više od 2000 godina, a u navedenom su ga razdoblju liječnici i laici pokušavali definirati na različite načine. Stoga se u literaturi i danas često koriste brojni, tek dijelom preklapajući pojmovi, kao što su: bakterijemija, septikemija, septički šok, infekcija krvotoka, sepsa, teška sepsa, septički šok itd. (Slika 1). Navedeno obilježje termina dovelo je do pomutnje u njihovoj kliničkoj primjeni, ali i znanstvenoj literaturi. Objavljene radove teško je

uspoređivati jer se u njima pojmovi vezani za sepsu primjenjuju nekonzistentno. Danas, nakon brojnih pokušaja jasnog definiranja pojmova vezanih za sepsu, kliničari još uvijek pogrešno koriste pojam „septičan” za bolesnika koji se doima teško narušenog stanja, a propuštaju vezati taj isti pojam za bolesnika koji ispunjava jasno utvrđene kriterije (9, 10).



Slika 1. Pojmovi vezani za sepsu i njihov međusobni odnos

Među pojmovima koji se djelomično preklapaju sa sepsom je bakterijemija, pojam koji označava prisutnost živih bakterija u krvi (11). Bakterijemija nije istovjetna pojmu sepse te ovisno o patogenosti mikroorganizma i reakciji domaćina može biti povezana s cijelim rasponom stanja, od okultne bakterijemije (prisutnosti bakterije u krvi bolesnika dobrog općeg stanja), preko infekcije krvotoka, do sepse i septičkog šoka.

Septikemija je nešto širi pojam od bakterijemije i znači prisutnost bakterija (bakterijemija) ili njihovih toksina (toksemija) u krvi (11). Međutim, septikemija (poglavito u smislu toksemije) je teško dokaziva te se korištenje tog pojma većinom izgubilo iz prakse, Danas je pojam septikemija zamijenjen jasnije definiranim pojmovima poput bakterijemije i sepse (12).

Jedan je od starijih pojmova i sindrom sepse (1). On se nekada smatrao ozbiljnijom dijagnozom od sepse, a lakšom od septičkog šoka (13). Kasnije se u literaturi taj pojam koristio

za široki spektar bolesnika, od onih u koje se sumnja na sepsu, do onih koji ostavljaju općeniti dojam teške bolesti. Danas je on opsolentan.

Danas je u primjeni jedan još pojam – infekcija krvotoka, a on označava bakterijemiju ili fungemiju uz prisutnost upalnog odgovora (14).

Zaključno, pojmovi bakterijemija i infekcija krvotoka imaju svoje značenje i mjesto u upotrebi, no nisu istoznačni sepsi. Nejasno definirane pojmove poput septičkog sindroma i septikemije bilo bi poželjno izbjegavati. Pojam teške sepse nakon redefinicije 2016. godine postao je opsolentan (1). Danas su glavne relevantne definicije vezane za pojmove sepsa i septički šok. Ti su pojmovi definirani i revidirani u nizu međunarodnih smjernica navedenih u sljedećim odlomcima (1, 11, 15).

1.3 Definicije sepse

1.3.1 Prva službena definicija sepse iz 1991. godine

Prva službena standardizirana definicija sepse objavljena je 1991. godine, a njome se nastojalo omogućiti prepoznavanje bolesnika sa sepsom na temelju parametara brzo i jednostavno mjerljivih uz bolesnički krevet (11). Predloženo je da se pojam „sustavni upalni odgovor” (eng. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) koristi za opisivanje stanja bolesnika koji ispunjavaju više od jednog od sljedećih kriterija: (a) tjelesna temperatura viša od 38 °C ili manja od 36 °C, (b) srčana frekvencija veća od 90 u minuti, (c) frekvencija disanja veća od 20 u minuti ili hiperventilacija uz parcijalni tlak ugljikova dioksida manji od 4.3 kPa, (d) porast leukocita na više od $12 \times 10^9/L$ ili pad ispod $4 \times 10^9/L$ ili prisutnost više od 10 % nezrelih neutrofila u perifernoj krvi.

Sepsa je tada definirana kao SIRS u prisutnosti dokazane infekcije. Uzimajući u obzir povezanost težine kliničke prezentacije sepse i ishoda, definirani su i pojmovi „teška sepsa” i „septički šok”. Teška sepsa označava sepsu povezanu s disfunkcijom organa, hipoperfuzijom ili hipotenzijom. Septički šok opisan je kao hipotenzija potaknuta sepsom, koja ne odgovara na rehidraciju (Slika 2). U sklopu tih kriterija definiran je i pojam multiorganske disfunkcije (eng. *multiple organ dysfunction syndrome*, MODS).

1.3.2 Druga međunarodna definicija sepse iz 2001. godine

Prva revizija definicije sepse iz 1991. objavljena je 2001. godine (15). Promjenom definicije nastojala se povećati specifičnost SIRS kriterija u prepoznavanju bolesnika sa sepsom. Stoga je preciziran niz dijagnostičkih kriterija koji mogu biti od pomoći kliničaru pri prepoznavanju septičnog bolesnika: vrućica, hipotermija, tahipneja, poremećaj svijesti, značajni edemi, hiperglikemija, leukocitoza, leukopenija, prisutnost nezrelih oblika leukocita u perifernoj krvi, povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina i prokalcitonina u plazmi, arterijska hipotenzija, smanjenje saturacije krvi kisikom, povećanje srčanog indeksa, hipoksemija, akutna oligurija, povišeni kreatinin, abnormalnosti koagulacije, ileus, trombocitopenija, hiperbilirubinemija, povišen laktat te prisutnost marmorizacije. Navedeni dijagnostički kriteriji nisu specifični, validirani za ovu upotrebu ni zasebno prediktivni za sepsu. Nije bilo precizirano ni koliki je broj tih kriterija potreban za dijagnozu sepse, i to zato što naglasak nije bio na stvaranju konkretnog bodovnog sustava, već na kliničkoj procjeni i pomoći pri brznoj orijentaciji.

Predložen je i sustav stratificiranja težine sepse kojim se uzima u obzir ne samo osnovni rizik lošeg ishoda već i potencijal za odgovor na liječenje, po uzoru na onkološku TNM klasifikaciju (engl. *Tumor – Node – Metastasis Classification*). Taj se sustav naziva PIRO (engl. *Predisposition, infection, response, organ dysfunction*) te obuhvaća predispoziciju bolesnika (demografske osobine i komorbiditete), infekciju u pogledu izolacije uzročnika i određivanje njegove osjetljivosti, odgovor na infekciju (prisutnost SIRS-a, šoka, izraženost znakova sepse i vrijednost C-reaktivnog proteina) te organsku disfunkciju.

U ovoj reviziji smjernica velik je naglasak na kliničkoj procjeni liječnika. Cilj je bila uspješnija procjena stanja bolesnika, ali istodobno je nehotice otežana standardizacija definicije sepse. U definiciji iz 2001. godine još su uvijek ostali pojmovi SIRS-a, teške sepse i septičkog šoka definirani 1991. godine (Slika 2).

1.3.3 Definicije sepse s Merinoff simpozija iz 2010. godine

Daljnja potreba za jasnijim definiranjem pojmova vezanih za sepsu potaknula je održavanje sastanka za predstavnike više zemalja i medije. Sastanak je predvodio Svjetski savez za borbu protiv sepse (eng. *Global Sepsis Alliance*), a održao se na Merinoff simpoziju 2010. godine (16). Tada su osmišljene dvije različite definicije sepse: popularna i molekularna. U popularnoj definiciji sepsa je životno ugrožavajuće stanje koje nastaje kada tijelo u odgovoru

na infekciju ozlijedi vlastita tkiva i organe. U molekularnoj definiciji sepse istaknut je učinak domaćina i infekcije, čiji molekularni mehanizmi zajednički na neuravnotežen način aktiviraju urođenu imunost.

1.3.4 Treća međunarodna definicija sepse iz 2016. godine

Revizija definicije sepse iz 2016. godine dovela je do znatnih promjena u terminologiji (12). Infekcija sa sustavnim upalnim odgovorom, ali bez disfunkcije organa sada više ne pripada definiciji sepse. Prethodna definicija teške sepse (prisutnost infekcije i disfunkcije organa) od 2016. godine postaje osnovna definicija sepse.

Počevši od ove revizije, organska disfunkcija kvantificira se pomoću SOFA bodovnog sustava (eng. *sequential organ failure assesment score*, SOFA), čiji su elementi prikazani u Tablici 1 (10, 13). Za definiciju sepse potrebna je sumnja na infekciju te promjena SOFA zbroja jednaka ili veća od dva (početni SOFA može se pretpostaviti kao nula u bolesnika za koje se ne zna da su prethodno imali organsku disfunkciju).

Pojam septičkog šoka i dalje je u upotrebi. Kriteriji hipotenzije sada su detaljnije definirani kao sistolički tlak manji od 90 mmHg ili srednji arterijski tlak (MAP, eng. *mean arterial pressure*) manji od 65 mmHg uz potrebu za liječenjem vazopresorima i vrijednosti laktata iznad 2 mmol/L (Slika 2). Definicije sepse i septičkog šoka revidirane 2016. godine na snazi su i nepromijenjene do dana predaje ove disertacije.

Svjesni složenosti SOFA bodovnog sustava i potrebe za laboratorijskim pretragama u njegovu izračunavanju, autori smjernica iz 2016. godine osmislili su i novi alat za jednostavnu kliničku procjenu bolesnika u izvanbolničkim uvjetima ili u hitnim prijemima. Radi se o qSOFA bodovnom sustavu (eng. *quick SOFA score*). On se sastoji od samo tri kriterija: (a) frekvencija disanja 22 u minuti ili veća, (b) promijenjen mentalni status na temelju Glasgow skale kome (GCS, eng. *Glasgow coma scale*) i (c) sistolički tlak vrijednosti 100 mmHg ili manji. Bolesnici koji ispunjavaju barem dva od navedena tri kriterija smatraju se visokorizičnima za loš ishod sepse.

Tablica 1. SOFA bodovni sustav i procjena funkcije organskih sustava, iz Vincent i sur. (69)

Broj bodova	1	2	3	4
<i>Respiratorna funkcija</i> PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200	< 100
<i>Koagulacija</i> Trombociti, x10 ⁹ /L	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Jetrena funkcija</i> Bilirubin, μmol/L	20 – 32	33 – 101	102 – 204	>204
<i>Kardiovaskularni sustav</i> Hipotenzija	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 μg/kg*min ili dobutamin u bilo kojoj dozi	Dopamin > 5 μg/kg*min ili (nor)adrenalin ≤ 0.1 μg/kg*min	Dopamin > 15 μg/kg*min ili (nor)adrenalin > 0.1 μg/kg*min
<i>Središnji živčani sustav</i> GCS	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Bubrežna funkcija</i> Kreatinin, μmol/L	110 – 170	171 – 299	300 – 440	>440

MAP – srednji arterijski tlak (eng. *mean arterial pressure*),

GCS – Glasgow skala kome (eng. *Glasgow coma scale*)

1. definicija 1991.	2. definicija 2001.	3. definicija 2016.
SEPSA = infekcija + SIRS \geq 2		
TEŠKA SEPSA = sepsa + (organska disfunkcija, hipoperfuzija ili hipotenzija)		TEŠKA SEPSA = infekcija + SOFA \geq 2
SEPTIČKI ŠOK = sepsa + hipotenzija unatoč volumnoj resuscitaciji + abnormalnosti perfuzije	hipotenzija unatoč abnormalnosti	SEPTIČKI ŠOK = sepsa + MAP < 65 mmHg + vazopresori + laktat > 2 mmol/L

Slika 2. Promjene definicija sepse tijekom godina

1.4 Uloga validacije bodovnih sustava za sepsu

U Barcelonskoj je deklaraciji predstavljen petogodišnji cilj kampanje za poboljšanje preživljenja sepse (eng. *Surviving Sepsis Campaign*), koja je aktivna od 2002. godine, a to je relativno smanjenje smrtnosti sepse za 25 %. Jedan je od koraka u planu bio poboljšanje rane i ispravne dijagnoze koja treba imati univerzalnu, jasnu i klinički primjenjivu definiciju (17).

No, unatoč prethodno opisanoj evoluciji kriterija i bodovnih sustava, razvoju moderne dijagnostike i liječenja te porastu razumijevanja patogenetskih mehanizama, definicija sepse i predviđanje ishoda i dalje su problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi i istraživanjima (9). Dva desetljeća kasnije globalna incidencija sepse i za nju vezana smrtnost ne bilježe očekivani pad (3, 8).

Validacija i usporedba navedenih bodovnih sustava (SIRS, SOFA, qSOFA) važan su cilj istraživanja, osobito uzimajući u obzir da rano prepoznavanje i medicinska intervencija mogu poboljšati ishod sepse (18 – 27). Dosad je provedeno nekoliko istraživanja usporedbe povezanosti tih bodovnih sustava s ishodom bolesnika. Međutim, zbog različitosti u dizajnu istraživanja i ciljnim populacijama donošeni su različiti, ponekad i oprečni zaključci.

1.5 Svrha rada

Da bismo doprinijeli validaciji bodovnih sustava u njihovoj procjeni prognoze sepse, proveli smo retrospektivno opservacijsko kohortno istraživanje odraslih bolesnika s dokazanom izvanbolnički stečenom bakterijemijom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu (u daljnjem tekstu Klinika) u desetogodišnjem razdoblju, od 2007. do 2016. godine. Željeli smo odrediti najprecizniji bodovni sustav koji bi u praktičnoj kliničkoj primjeni pomogao procijeniti težinu stanja bolesnika u trenutku prijema u bolnicu, tj. prepoznati bolesnike s rizikom od smrti i drugih nepovoljnih ishoda.

2. HIPOTEZA

Bodovni sustavi qSOFA i SOFA imaju veću vrijednost od SIRS kriterija u predviđanju smrtnog ishoda tijekom hospitalizacije odraslih bolesnika s bakterijemijom stečenom u izvanbolničkim uvjetima.

3. CILJEVI RADA

3.1 Opći cilj

Opći cilj ove disertacije bio je usporediti vrijednost qSOFA, SOFA i SIRS bodovnih sustava u predviđanju smrtnog ishoda tijekom hospitalizacije odraslih bolesnika s bakterijemijom stečenom u izvanbolničkim uvjetima.

3.2 Specifični ciljevi:

Specifični ciljevi ove disertacije bili su:

1. Usporediti prediktivnu vrijednost qSOFA, SOFA i SIRS bodovnog sustava u predviđanju 35-dnevnog smrtnog ishoda
2. Usporediti prediktivnu vrijednost qSOFA, SOFA i SIRS bodovnog sustava u predviđanju kompozitnog nepovoljnog ishoda (smrt, septički šok, mjere intenzivnog liječenja) u prvih 35 dana hospitalizacije
3. Usporediti vrijednost qSOFA, SOFA i SIRS bodovnog sustava u predviđanju nepovoljnog ishoda u tri dobne skupine bolesnika: mlađi od 65 godina, 65 – 80 godina te stariji od 80 godina.

4. ISPITANICI I METODE

4.1 Osnovni dizajn

Istraživanje je koncipirano kao retrospektivna opservacijska kohortna studija temeljena na prospektivno prikupljenim podacima o odraslim bolesnicima s bakterijemijom stečenom u izvanbolničkim uvjetima, liječenima u Klinici od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2016. godine. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike 17. listopada 2017. godine. Prijedlog doktorskog rada dobio je pozitivnu ocjenu Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (dalje u tekstu: Medicinski fakultet) 20. lipnja 2018. te je prihvaćen na sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta 24. srpnja 2018. godine. S obzirom na retrospektivnu narav analize, nije bio tražen informirani pristanak za sudjelovanje uključenih bolesnika.

4.2 Ispitanici

4.2.1 Uključni kriteriji

Kao polazni uključni kriterij za ispitanike poslužio je pozitivan nalaz hemokulture uzorkovane neposredno (do 24 sata) po bolničkom prijemu (ukupno 3768 bolesnika). Pozitivnom hemokulturom smatrao se svaki mono- ili polimikrobni rast bilo koje bakterijske vrste zabilježen u izvješću Zavoda za mikrobiologiju Klinike.

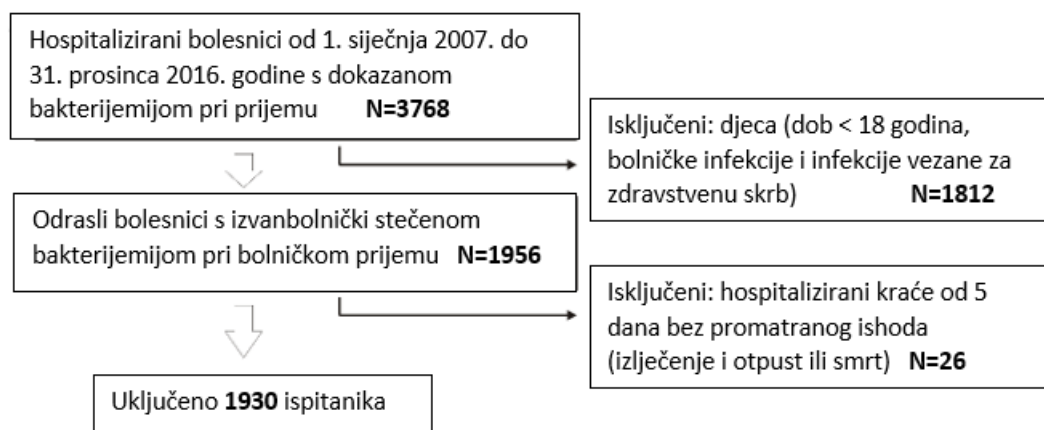
Bakterijemija je odabrana kao glavni uključni kriterij zato što je jednako definirana u razdoblju u kojem su novačeni ispitanici, dok se definicija sepse u navedenom razdoblju mijenjala. Prisutnost bakterijemije ne znači da su svi uključeni bolesnici imali sepsu. Međutim, uzevši u obzir da se radi isključivo o hospitaliziranim bolesnicima s bakterijemijom, šansa okultne bakterijemije svodi se na minimum. Odabirom bolesnika s bakterijemijom isključen je dio bolesnika sa sepsom – oni s negativnim hemokulturama zbog bilo kojeg razloga, npr. zbog prethodno započete terapije, s bakterijemijom koju nije moguće dokazati današnjim metodama ili sa sepsom bez bakterijemije. No opisani kriteriji osigurali su kohortu bolesnika s dokazanom infekcijom, a isključili bolesnike sa sumnjom na infekciju i mogućim drugim neinfektivnim stanjima.

Bolesnici koji su višekratno hospitalizirani u promatranom razdoblju uključeni su kao zasebni slučajevi ako je prošlo više od 30 dana od otpusta do ponovne hospitalizacije ili ako im je u sljedećoj epizodi iz hemokulture izoliran drugi patogen.

4.2.2. Isključni kriteriji

Iz skupine bolesnika s bakterijemijom isključeni su bolesnici mlađi od 18 godina, bolesnici s pozitivnim nalazom hemokulture koji nisu hospitalizirani (već su liječeni isključivo u dnevnoj bolnici ili odmah upućeni u druge ustanove), bolesnici premješteni u Kliniku iz druge ustanove te bolesnici s bilo kojim oblikom infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi. Napokon, isključeni su i bolesnici čija je hospitalizacija bez smrtnog ishoda trajala manje od pet dana. Tako se osiguralo isključenje bolesnika u kojih nije bilo moguće pratiti promatrani ishod jer kratka hospitalizacija vjerojatno isključuje otpust zbog izlječenja i najvjerojatnije znači premještaj u drugu ustanovu radi nastavka liječenja. Isključeno je ukupno 1838 bolesnika (Slika 3).

Infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi definirana je kao infekcija: (a) nastala nakon 48 sati provedenih u bolnici, (b) u bolesnika koji su unutar 90 dana prije promatrane hospitalizacije boravili u zdravstvenoj ustanovi (hospitalizacija ili invazivni medicinski zahvat, uključujući i kratkotrajne zahvate poput endoskopije i jednodnevne kirurgije), (c) u štićenika mirovnih domova i drugih ustanova za dugotrajnu skrb, (d) u bolesnika sa stranim materijalima, uključujući urinarne katetere, periferne i centralne venske katetere, srčane elektrostimulatore, umjetne srčane zaliske i druge krvožilne implantate te umjetne zglobove (28).



Slika 3. Shema odabira bolesnika sukladno uključnim i isključnim kriterijima istraživanja

4.2.3 Duljina praćenja

Svi uključeni bolesnici praćeni su do kraja hospitalizacije (do otpusta ili smrti). Ishodi su promatrani tijekom cijele hospitalizacije te u prvih 35 dana hospitalizacije. Razdoblje praćenja ishoda od 35 dana odabrano je kao optimalno zbog dvaju razloga. Ono nije odviše

kratko da bi se propustili relevantni promatrani ishodi, a nije ni previše dugo da bi dopustilo mogućnost drugih, nepromatranih, interferirajućih čimbenika koji bi mogli utjecati na ishod. Naknadno je tako odabrano razdoblje podržano i rezultatima, odnosno udjelima promatranih ishoda u prvih 35 dana hospitalizacije u usporedbi s cjelokupnom hospitalizacijom (više u poglavlju Rezultati).

4.3 Postupci istraživanja

4.3.1 Prikupljeni podaci i definicije vezane za istraživanje

Za svakog bolesnika iz medicinske su dokumentacije prikupljeni sljedeći podaci:

- Dob – izražena kao kontinuirana varijabla u godinama te dodatno podijeljena u dobne skupine < 65, 65 – 80 i > 80 godina
- Spol – ženski ili muški
- Godina hospitalizacije
- Sezona hospitalizacije – podijeljena u grupe po godišnjim dobima
- Trajanje bolesti do prijema – u danima
- Prehospitalna primjena antibiotika u aktualnoj bolesti – trajanje u danima
- Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI, *eng. Charlson Comorbidity Index*) (29) – kategorizacija komorbiditeta od 0 do 37
- Prisutnost kroničnih bolesti i stanja – kako su navedena u anamnezi te u otpusnom pismu, a prema navedenim skupinama: dijabetes melitus, kronična bolest jetre, kronično zatajenje srca, kronično zatajenje bubrega, imunosupresija, kronične imunološke bolesti bez trenutne terapije, maligne bolesti solidnih organa bez trenutne terapije, hematološke maligne bolesti bez trenutne terapije, trudnoća, korištenje intravenskih droga
 - Imunosuprimiranima smatrani su ispitanici koji su dobivali kortikosteroidnu terapiju u trajanju duljem od pet dana u posljednjem mjesecu, kemoterapiju, radioterapiju ili imunomodulatornu terapiju u posljednja tri mjeseca te primaoci transplantata solidnog organa ili hematopoetskih stanica, kao i ispitanici s urođenim i stečenim imunodeficijencijama (uključujući AIDS, ali ne i sam HIV) (30 – 34).
 - Imunokompromitiranima u širem smislu smatrane su osobe koje su bile imunosuprimirane, imale imunološku ili malignu bolest bez trenutne terapije te korisnici intravenskih droga.

- SIRS bodovni sustav pri hospitalizaciji ispitanika – kvantificiran od 0 do 4
 - o Varijable potrebne za izračun: tjelesna temperatura (°C), srčana frekvencija (broj otkucaja/min), frekvencija disanja (broj respiracija/min), broj leukocita u krvi ($\times 10^9/L$).
- SOFA bodovni sustav pri hospitalizaciji ispitanika – kvantificiran od 0 do 24
 - o Varijable potrebne za izračun: PaO_2/FiO_2 (mmHg), broj trombocita u krvi ($\times 10^9/L$), bilirubin u krvi ($\mu mol/L$), MAP, potreba za vazopresorima, GCS, kreatinin ($\mu mol/L$). U nedostatku podataka iz acidobaznog statusa i mogućnosti preciznog mjerenja, vrijednost PaO_2/FiO_2 supstituirana je omjerom mjerenja pulsne oksimetrije i vrijednosti FiO_2 (35) pretpostavljene kao 21 % na sobnom zraku, a ekstrapolirane iz protoka kisika ovisno o načinu neinvazivne ili invanzivne ventilacije bolesnika (36). Bubrežna funkcija dodatno je evualuirana procijenjenom vrijednosti glomerularne filtracije, izračunanom temeljem formule Kolaboracije o epidemiologiji kronične bubrežne bolesti CKD-EPI (eng. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (37).
 - o Iako je SOFA zamišljen kao sekvencijalni bodovni sustav, u kojem se uspoređuje bazična (stalna, normalna) vrijednost s onom u novonastaloj bolesti, u ovom slučaju nije bilo dovoljno podataka o prethodnom stanju bolesnika te je za sve bolesnike pretpostavljeni bazični SOFA iznosio 0 (1), a izračunan je samo SOFA pri hospitalizaciji. Ta je odluka opravdana i prethodnim validacijskim istraživanjima SOFA bodovnog sustava, prema kojima je već i inicijalni SOFA zbroj prediktivan za ishode (38).
- qSOFA bodovni sustav pri hospitalizaciji ispitanika – kvantificiran od 0 do 3
 - o Vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (mmHg), frekvencija disanja (respiracije/min) i GCS.
- Primjena adekvatne antibiotske terapije unutar 24 h nakon hospitalizacije
 - o Adekvatnom terapijom smatrala se primjena lijeka na koji je bakterija izolirana iz hemokulture osjetljiva prema antibiogramu.
- Mikrobiološki nalaz: rod bakterija izoliranih u hemokulturi
- Izvor bakterijemije: „dokazan“ kad je riječ o mikrobiološkoj potvrdi prisutnosti bakterije u određenom tkivu ili „predmnijevan“ kad je riječ o klinički jasnoj lokaliziranoj infekciji uz prisustvo bakterijemije; podijeljeno u skupine prema anatomskoj lokalizaciji: urogenitalni trakt, dišni sustav, gastrointestinalni trakt, koža,

infekcija središnjeg živčanog sustava, endokarditis, infekcije kostiju i zglobova, nepoznato.

Kao varijable ishoda promatrani su:

- Smrt tijekom promatrane hospitalizacije
- Smrt unutar prvih 35 dana hospitalizacije
- Septički šok unutar prvih 35 dana hospitalizacije definiran kao primjena vazopresora potrebna za održavanje srednjeg arterijskog tlaka iznad 65 mmHg te vrijednost laktata veća od 2 mmol/L (u odsutnosti podatka o vrijednosti laktata, prvi kriterij smatran je dovoljnim za definiciju septičkog šoka)
- Potreba za mjerama intenzivnog liječenja – invazivna mehanička ventilacija (IMV), veno-venska izvantjelesna membranska oksigenacija (VV ECMO, engl. *extracorporeal membrane oxygenation*), kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije (NBF)
 - Odluka o prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) te primjeni navedenih mjera intenzivnog liječenja bila je diskrecijsko pravo ordinirajućih liječnika u intenzivnoj jedinici.
- Kompozitni nepovoljni ishod (smrt, septički šok, potreba za IMV, VV ECMO ili NBF) unutar prvih 35 dana hospitalizacije. Iako je primarni cilj disertacije usporedba prediktivnosti bodovnih sustava za smrtnost, za očekivati je da broj kompozitnog ishoda bude veći (s obzirom na to da u sebi sadržava i smrtni ishod). Veći broj događaja povećava statističku vjerodostojnost rezultata. Istodobno se kompozitni ishod može smatrati jednako ili više praktično relevantan, jer se sastoji od više elemenata. Oni, osim smrti, obuhvaćaju i mjere intenzivnog liječenja koje mogu prethoditi smrti ili dovesti do drugih dugoročnih i nepovoljnih posljedica. U kliničkoj primjeni prepoznavanje bolesnika s rizikom od uskoro kompozitnog nepovoljnog ishoda može poslužiti odlukama opreznijeg praćenja, ranije intervencije ili preemtivnog prijema u JIL.

4.3.2 Analiza i statistička obrada podataka

Svojstva ispitanika sažeta su metodama deskriptivne statistike. Distribucije vrijednosti kategorijskih varijabli prikazane su kao apsolutni i relativni brojevi, a vrijednosti kontinuiranih varijabli opisane aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, odnosno medijanom i interkvartilnim rasponom.

Bolesnici s bakterijemijom stratificirani su prema SOFA, qSOFA i SIRS bodovnim sustavima po principu dihotomije, kao $0 - 1$ ili ≥ 2 . Dihotomizacija bodovnih sustava provedena je zbog pragmatičnih statističkih razloga, ali i s praktične strane jer se vrijednost ≥ 2 smatra značajnim za prepoznavanje sepse, kao i za očekivani porast mortaliteta (1, 11). Cilj istraživanja bio je utvrditi prediktivnu vrijednost bodovnih sustava, odnosno njihovu pouzdanost u klasifikaciji bolesnika u one s niskim i visokim rizikom za nepovoljne ishode. Stoga je bilo ključno usporediti prediktivnu vrijednost svakog od bodovnih sustava s vrijednosti $0 - 1$ i onom od ≥ 2 . Sve vrijednosti veće ili jednake dva mogu se promatrati zajedno u odnosu na ishod jer je očekivano da za veće vrijednosti učestalost nepovoljnih ishoda može samo rasti (39, 40).

Za svaki od promatranih bodovnih sustava određena je kumulativna incidencija smrtnog i kompozitnog nepovoljnog ishoda (smrt, septički šok, potreba za IMV, VV ECMO ili NBF) unutar prvih 35 dana hospitalizacije. Pri usporedbi ishoda u tri promatrane dobne skupine ispitanika (mlađi od 60, 60 – 80 i stariji od 80 godina) promatran je samo kompozitni ishod. To je učinjeno zato što kompozitni ishod, među ostalim, sadržava i smrtni ishod te osigurava veći broj promatranih događaja. Broj ukupnih ishoda smanjuje se kada se svaka dobna skupina promatra zasebno, a kompozitni ishod osigurava veći broj promatranih događaja te veću vjerodostojnost rezultata u skupinama prema dobi ispitanika.

Određene su grube (engl. *crude proportions*) i prilagođene predviđene vjerojatnosti (engl. *adjusted predicted probabilities*). Grube vjerojatnosti ishoda izračunane su na temelju izvornih, neprilagođenih podataka o bolesnicima. Prilagođene predviđene vjerojatnosti promatranih ishoda generirane su logističkim modelima (engl. *logit models*). Relativni rizici (engl. *risk ratio*), generirani log-binomnim modelima (engl. *log-binomial models*) s maksimalnim vjerojatnostima po Gaus-Hermiteovim kvadraturnim aproksimacijama, kvantificiraju omjer vjerojatnosti ishoda za dihotomizirane bodovne sustave, za grube i prilagođene vjerojatnosti. Relativni rizici služe procjeni toga koliko se precizno pojedinim dihotomiziranim bodovnim sustavima mogu razlikovati bolesnici kao oni s visokim ili niskim rizikom za promatrani ishod (što je relativni rizik veći, veći je omjer vjerojatnosti ishoda za vrijednost bodovnog sustava ≥ 2 u odnosu na $0 - 1$).

Logistički i log-binomni modeli prilagođeni su za varijable dobi, CCI, kalendarske godine, procijenjene vrijednosti glomerularne filtracije, imunosupresije i imunokompromitiranosti te zbirne prisutnosti zatajenja srca, bubrežnog zatajenja, kronične bolesti jetre i pluća. Varijable za prilagodbu odabrane su proizvoljno, a ne prema statističkom

kriteriju. Glavni je razlog za to bio upotreba identičnih kovarijata za multivarijatnu analizu svakog od triju bodovnih sustava kako bi bili uspoređeni u jednakim uvjetima.

Da bismo validirali prediktivnu vrijednost promatranih bodovnih sustava, ali provjerili reproducibilnost rezultata, bolesnike smo nasumično podijelili u dvije skupine jednake veličine. Dvije su skupine korištene kao varijanta derivacije vjerojatnosti ishoda (skupina A predstavljala je „predviđanja”) te potom validacije rezultata prve skupine (skupina B predstavljala je „promatranja”). Promatrane su relativne (B/A) i apsolutne ($\Delta B-A$) razlike između tih skupina.

Razlike između grubih i prilagođenih vjerojatnosti, kao i među dvjema nasumično raspodijeljenim skupinama, izračunane su povratnom metodom procjene varijance (MOVER, engl. *method of variance estimate recovery*) (41). Manja varijanca (razlika) grubih i prilagođenih vjerojatnosti, kao i manja razlika u proporcijama bolesnika među dvjema podskupinama označavala je bolju prediktivnu vrijednost promatranog bodovnog sustava.

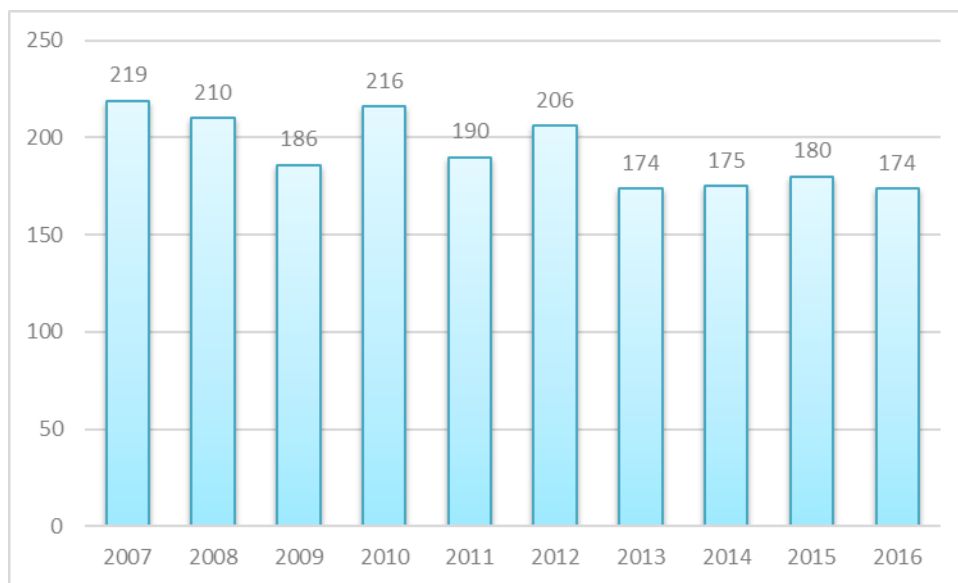
Odabir statističke obrade vođen je idejom procjene prognostičke, a ne dijagnostičke vrijednosti promatranih bodovnih sustava u određivanju nepovoljnih ishoda.

Za statističku analizu korišten je SAS 9.4 za Windowse (SAS inc., Cary, NC).

5. REZULTATI

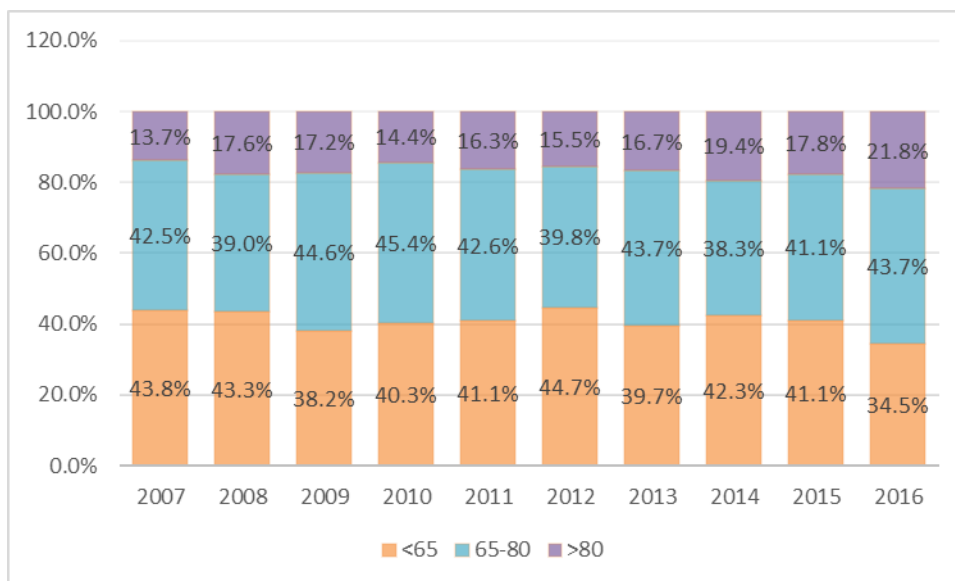
5.1 Demografske i kliničke značajke bolesnika

Od 2007. do 2016. godine u Klinici je hospitalizirano ukupno 46 481 odraslih bolesnika. Među njima je 1930 bolesnika hospitalizirano s izvanbolnički stečenom bakterijemijom te su oni uključeni u ovo istraživanje. Slika 4 prikazuje broj bolesnika uključenih u istraživanje u svakoj od deset promatranih godina.



Slika 4. Broj odraslih bolesnika hospitaliziranih s izvanbolnički stečenom bakterijemijom u Klinici u razdoblju od 2007. do 2016.

Osobe ženskog spola činile su 56.7 % cijele kohorte. Medijan dobi svih uključenih bolesnika bio je 65 godina (IQR 57 – 78). Radi daljnje analize ovisne o dobi bolesnici su podijeljeni u tri skupine: mlađi od 65 godina, od 65 do 80 godina, te više od 80 godina. Slika 5 prikazuje udio bolesnika iz svake od navedenih dobnih skupina u promatranom razdoblju.



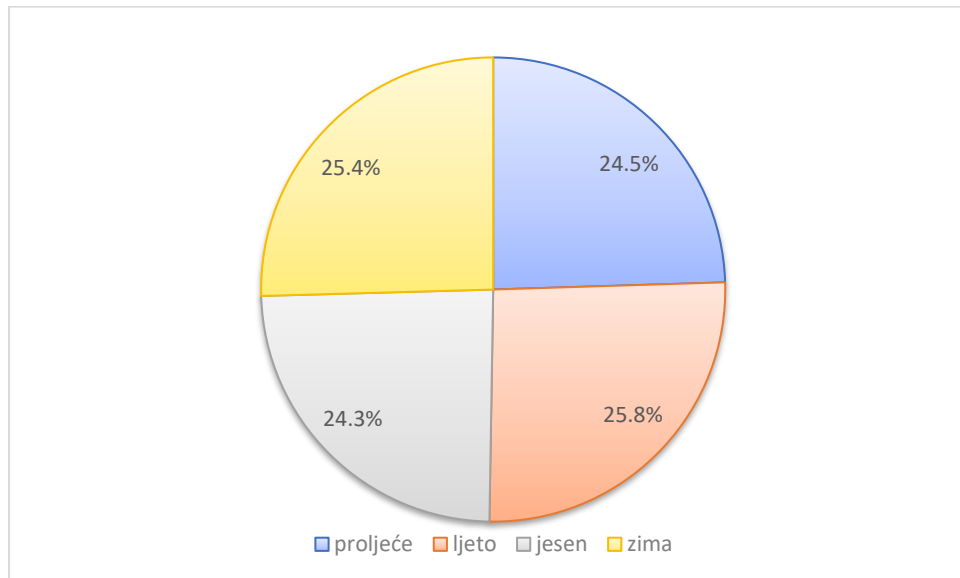
Slika 5. Udjeli bolesnika prema dobnim skupinama (< 65, 65 – 80 i > 80 godina) u promatranom desetogodišnjem razdoblju

Udio bolesnika s CCI većim od nule bio je 85.6 % (1652). Najčešći komorbiditeti bili su: arterijska hipertenzija (50.4 %, 973 bolesnika), dijabetes melitus (23.1 %, 445 bolesnika), kronične srčane i krvožilne bolesti (17.8 %, 343 bolesnika), kronična bolest pluća (5.5 %, 107 bolesnika) te kronična bubrežna bolest (4.9 %, 95 bolesnika). U kohorti je bilo 169 (8.8 %) bolesnika koji su bili imunokompromitirani u širem smislu (imunosuprimirani, bolesnici s imunološkom ili malignom bolesti bez trenutne terapije te korisnici intravenskih droga). Dob, spol, najčešći komorbiditeti u ukupnoj kohorti te prema dihotomiziranim promatranim bodovnim sustavima (0 – 1 te ≥ 2) prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Dob, spol i komorbiditeti bolesnika iz cijele kohorte prema dihotomiziranim SIRS, SOFA i qSOFA bodovnim sustavima (≥ 2 ili 0 – 1). Podaci su prikazani kao medijani (Q1 – Q3, raspon), ili broj (%).

	Svi bolesnici	SIRS kriteriji		qSOFA zbroj		SOFA zbroj	
		Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1
N	1930	1221 (63.3 % svih)	709	196 (10.2 % svih)	1734	1117 (57.9 % svih)	813
Dob (godine)	65 (57 – 78, 18 – 103)	67 (55 – 78, 18 – 103)	70 (59 – 77, 18 – 96)	75 (65 – 82, 19 – 103)	68 (56 – 77, 18 – 95)	71 (60 – 79, 18 – 103)	65 (49 – 75, 18 – 91)
Ženski spol	1095 (56.7)	693 (56.8)	402 (56.7)	100 (51.0)	995 (57.4)	554 (49.6)	541 (66.5)
Charlson indeks komorbiditeta	3 (2 – 4, 0 – 13)	3 (1 – 4, 0 – 11)	3 (2 – 4, 0 – 13)	4 (3 – 5, 0 – 11)	3 (2 – 4, 0 – 13)	4 (2 – 5, 0 – 11)	3 (1 – 4, 0 – 13)
Dijabetes melitus	444 (23.0)	303 (24.8)	141 (19.9)	37 (18.9)	407 (23.5)	273 (24.4)	171 (21.0)
Kronična bolest jetre	66 (3.4)	35 (2.9)	31 (4.4)	7 (3.6)	59 (3.4)	62 (5.5)	4 (0.5)
Kronično srčano zatajenje	50 (2.6)	39 (3.2)	11 (1.6)	12 (6.1)	38 (2.2)	43 (3.8)	7 (0.9)
Kronično bubrežno zatajenje	94 (4.9)	51 (4.2)	43 (6.1)	11 (5.6)	83 (4.8)	83 (7.4)	11 (1.3)
Kronična bolest pluća	107 (5.5)	78 (6.4)	29 (4.1)	16 (8.2)	91 (5.2)	63 (5.6)	44 (5.4)
Imunosuprimirani	57 (2.9)	39 (3.2)	18 (2.5)	10 (5.1)	47 (2.7)	34 (6.9)	23 (2.8)
Korisnici intravenskih droga	20 (1.0)	13 (1.1)	7 (1.0)	4 (2.0)	16 (0.9)	14 (1.2)	6 (0.7)
Imunološka bolest	61 (3.2)	43 (3.5)	18 (2.5)	7 (3.6)	54 (3.1)	37 (3.3)	24 (2.9)
Maligna bolest solidnog organa	75 (3.9)	46 (3.8)	29 (4.1)	14 (7.1)	61 (3.5)	46 (4.1)	29 (3.6)
Hematološka maligna bolest	21 (1.1)	16 (1.3)	5 (0.7)	5 (2.5)	16 (0.9)	15 (1.3)	6 (0.7)
Imunokompromitirani	169 (8.7)	118 (9.7)	51 (7.2)	31 (15.8)	138 (8.0)	104 (9.3)	65 (8.0)

Sezonalnost hospitalizacije, promatrana kao udio bolesnika u pojedinom godišnjem dobu, bila je podjednaka za sva godišnja doba (Slika 6).

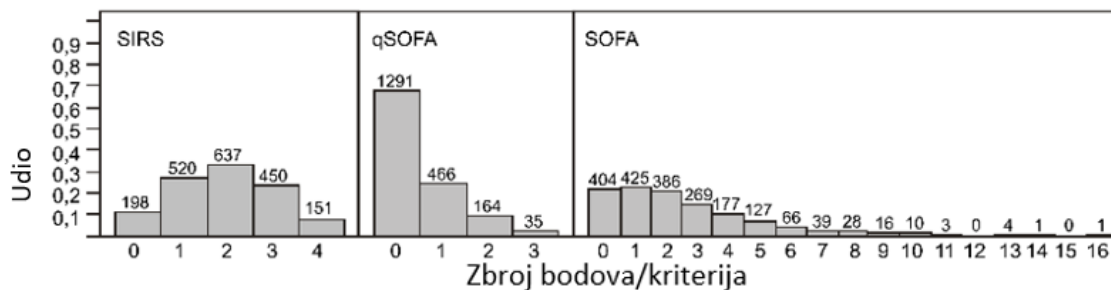


Slika 6. Udio bolesnika hospitaliziran u proljetnom (ožujak – svibanj), ljetnom (lipanj – kolovoz), jesenskom (rujan – studeni) i zimskom (prosinac – veljača) razdoblju

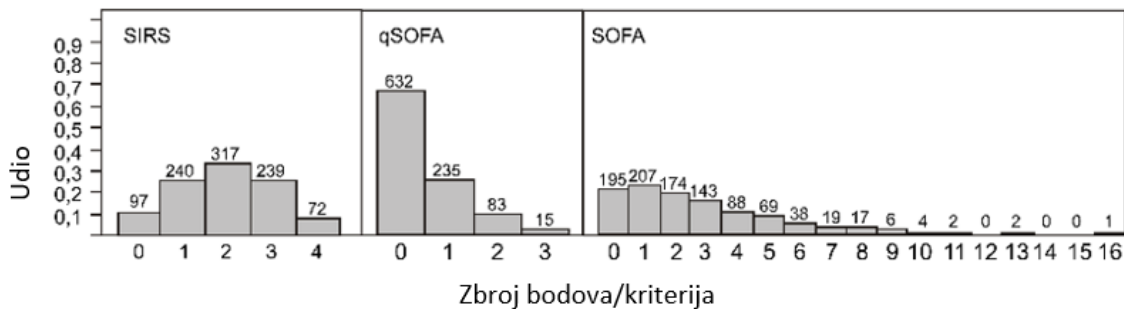
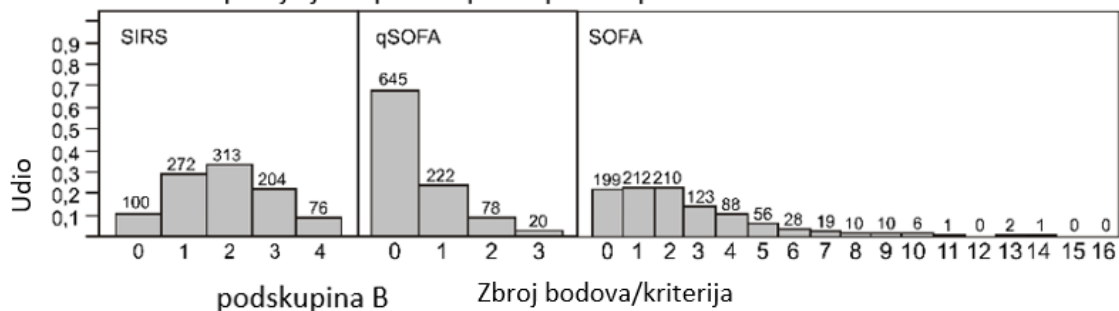
Medijan trajanja bolesti do hospitalizacije bio je tri dana (IQR 2 – 5 dana, raspon 1 – 120), a 109 bolesnika (5.6 %) dobivalo je antimikrobnu terapiju u trajanju od tri ili više dana neposredno prije hospitalizacije.

Bodovni sustavi za cijelu kohortu te za nasumične podskupine; podskupina A „predviđanja” i podskupina B „promatranja” prikazani su na slici 7. Pri hospitalizaciji je 63.3 % (1221) bolesnika imalo SIRS ≥ 2 , 57.9 % (1117) imalo je SOFA zbroj ≥ 2 , a 10.2 % (196) imalo je qSOFA ≥ 2 . U tablici 3 prikazan je udio bolesnika koji zadovoljavaju svaki od promatranih bodovnih sustava, kao i varijable korištene za njihov izračun.

A – cijela kohorta



B – nasumično raspodijeljene podskupine : podskupina A



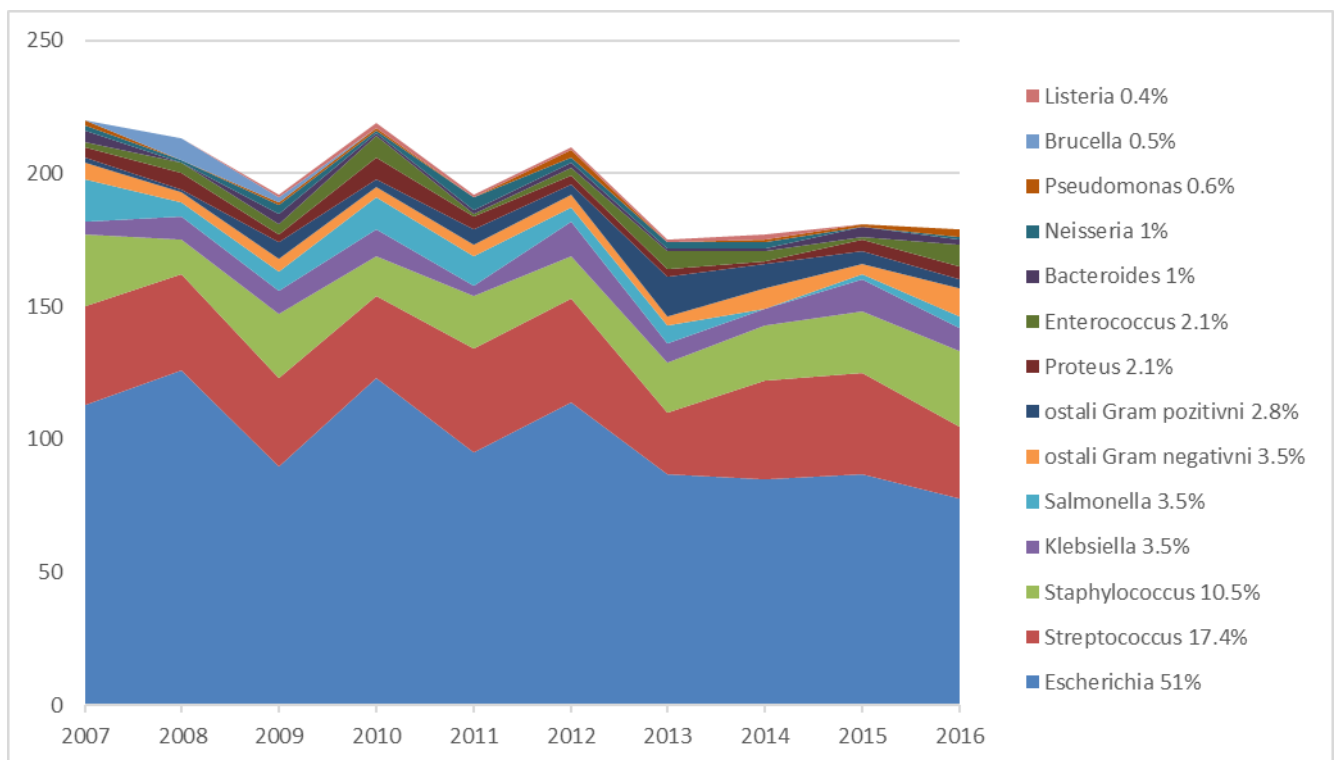
Slika 7. Bodovni sustavi SIRS, qSOFA i SOFA za cijelu kohortu te za nasumične podskupine; podskupina A „predviđanja” i podskupina B „promatranja”

Tablica 3. SIRS, SOFA i qSOFA bodovni sustavi te varijable uključene u njihov izračun u bolesnika iz cijele kohorte, ali i prema dihotomiziranim bodovnim sustavima. Podaci su prikazani kao medijani (Q1 – Q3, raspon; tj. samo Q1 – Q3 za srčanu frekvenciju, a samo raspon za Glasgow skalu kome), srednje vrijednosti ± standardna devijacija, ili broj (%).

	Svi bolesnici	SIRS kriteriji		qSOFA zbroj		SOFA zbroj	
		Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0-1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0- 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1
N	1930	1221 (63.3 % svih)	709	196 (10.2 % svih)	1734	1117 (57.9 % svih)	813
Tjelesna temperatura (°C)	37.9 (37.1 – 38.7)	38.4 (37 – 539.0)	37.4 (36.7 – 37.9)	38.0 (37.0 – 38.8)	38.0 (37.1 – 38.7)	38.0 (37.0 – 38.7)	38.0 (37.1 – 38.7)
Srčana frekvencija (otkucaji/min)	92 (80 – 104)	100 (92 – 110)	80 (76 – 88)	104 (92 – 120)	92 (80 – 102)	95 (84 – 108)	90 (80 – 100)
Frekvencija disanja (min ⁻¹)	19 (16 – 22, 9 – 80)	17 (16 – 20, 9 – 36)	20 (16 – 24, 12 – 80)	28 (24 – 34, 14 – 56)	18 (16 – 20, 9 – 80)	20 (16 – 24, 12 – 80)	18 (16 – 20, 9 – 80)
Leukociti u krvi (x10 ⁹ /L)	13.7 (9.7 – 18.4)	14.9 (11.4 – 19.3)	11.1 (8.6 – 16.1)	13.6 (9.2 – 19.0)	13.7 (9.8 – 18.4)	13.3 (9.2 – 18.3)	14.1 (10.6 – 18.6)
Glasgow skala kome	15 (3 – 15)	15 (3 – 15)	15 (7 – 15)	14 (3 – 15)	15 (7 – 15)	15 (3 – 15)	15 (13 – 15)
Sistolički krvni tlak (mmHg)	121±23 (50 – 220)	120±21 (50 – 200)	122±24 (50 – 220)	108±34 (50 – 220)	123±21 (60 – 220)	119±26 (50 – 220)	125±20 (70 – 200)
Srednji arterijski tlak (mmHg)	88±15 (30 – 157)	89±16 (20 – 157)	88±13 (37 – 133)	78±22 (20 – 147)	90±14 (40 – 157)	87±16 (30 – 157)	91±13 (57 – 138)
PaO ₂ /FiO ₂	725 (73 – 725)	725 (73 – 725)	725 (162 – 725)	725 (73 – 725)	725 (78 – 725)	725 (73 – 725)	725 (325 – 725)
Trombociti (x10 ⁹ /L)	172 (131 – 223)	176 (135 – 225)	166 (125 – 220)	158 (113 – 211)	174 (134 – 225)	143 (107 – 192)	203 (170 – 255)
Ukupni bilirubin (μmol/L)	17 (12 – 25)	18 (12 – 26)	16 (12 – 24)	19 (13 – 30)	17 (12 – 25)	22 (15 – 34)	14 (10 – 17)
Kreatinin (μmol/L)	111 (90 – 148)	113 (91 – 155)	105 (87 – 140)	133 (94 – 202)	109 (89 – 144)	131 (104 – 186)	94 (81 – 109)
SIRS	2 (1 – 3, 0 – 4)	---	---	3 (2 – 4, 0 – 4)	2 (1 – 3, 0 – 4)	2 (1 – 3, 0 – 4)	2 (1 – 2.5, 0 – 4)
SIRS kriteriji ≥2	1221 (63.3)	---	---	180 (91.8)	1041 (60.0)	752 (67.3)	469 (57.7)
qSOFA	0 (0 – 1, 0 – 3)	0 (0 – 1, 0 – 3)	0 (0 – 3)	---	---	0 (0 – 3)	0 (0 – 2)
qSOFA zbroj ≥2	196 (10.2)	180 (14.7)	16 (2.3)	---	---	185 (16.6)	10 (1.2)
SOFA	2 (1 – 3, 0 – 16)	2 (1 – 4, 0 – 16)	2 (1 – 3, 0 – 10)	5 (3 – 7, 0 – 16)	2 (1 – 3, 0 – 11)	---	---
SOFA zbroj ≥2	1117 (57.9)	752 (61.6)	365 (51.5)	185 (94.4)	932 (53.8)	---	---

Ukupan broj uzročnika izoliranih u hemokulturama bio je 1958. U većine bolesnika detektiran je monomikrobijalni rast, dok su u 22 bolesnika u hemokulturama istodobno izolirana dva uzročnika, a u tri bolesnika tri uzročnika. Gram negativni uzročnici bili su češći od Gram pozitivnih (65.8 % vs 34.2 %). Najčešći su uzročnici bile bakterije iz roda *Escherichia*, *Streptococcus* i *Staphylococcus* (Slika 8). Ishodište bakterijemije ostalo je nepoznato u 225 bolesnika (11.7 %), a najčešća dokazana ili predmnijevana ishodišta infekcije bila su: urogenitalni trakt (51.8 %, 1001 bolesnika), koža (9.7 %, 187), dišni sustav (9 %, 173 bolesnika) te gastrointestinalni trakt (8.8 %, 169 bolesnika). U tablici 4 prikazani su najčešći uzročnici i ishodišta infekcija u cijeloj kohorti te prema grupama dihotomiziranih bodovnih sustava.

Broj bolesnika koji je primio adekvatnu empirijsku antimikrobnu terapiju (lijek na koji je mikroorganizam izoliran iz hemokulture bio osjetljiv prema antibiogramu) unutar 24 h od prijema u bolnicu bio je 1799 (93.2 %).



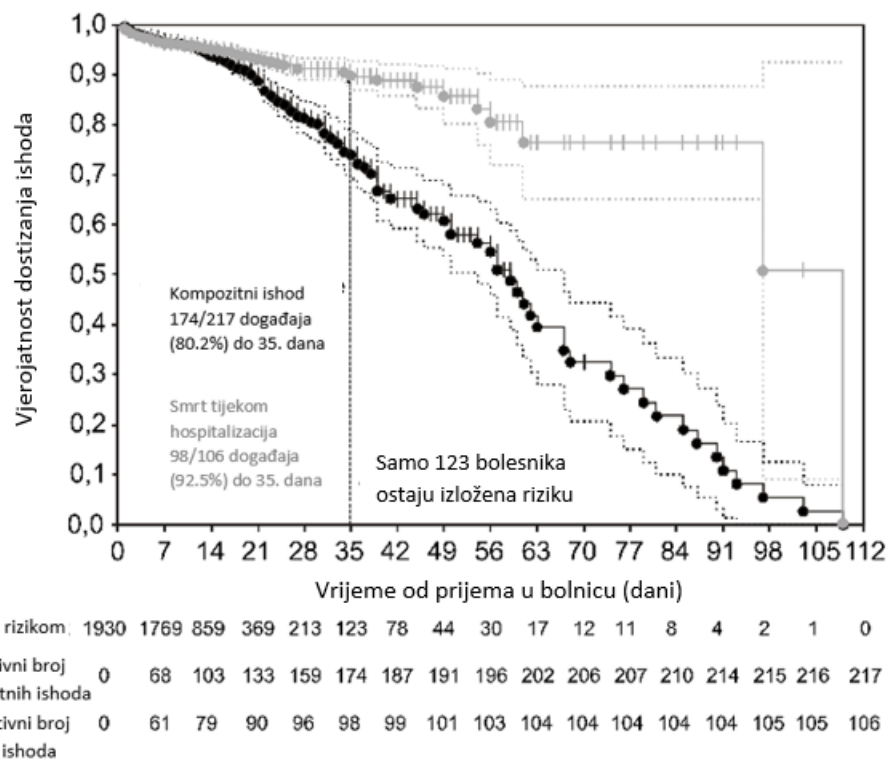
Slika 8. Prikaz rodova uzročnika izvanbolničke bakterijemije po godinama (od 2007. do 2016.) za promatranu kohortu te udjeli pojedinih rodova u ukupnom broju

Tablica 4. Najčešći uzročnici bakterijemije te ishodišta infekcije u bolesnika iz cijele kohorte te prema dihotomiziranim bodovnim sustavima. Podaci su prikazani kao broj (%).

	Svi uzročnici izolirani u hemokulturama	SIRS kriteriji		qSOFA zbroj		SOFA zbroj	
		Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1
N	1958	1247 (63.7 % svih)	715	203 (10.4 % svih)	1758	1141 (58.3 % svih)	819
Hemokulture s nalazom Gram pozitivnih bakterija	661 (33.7)	455 (36.5)	207 (29.0)	84 (41.4)	578 (32.9)	389 (34.1)	273 (33.3)
Rod <i>Streptococcus</i>	378	271	107	45	333	221	157
Rod <i>Staphylococcus</i>	196	127	69	25	171	118	78
Rod <i>Enterococcus</i>	42	22	20	7	35	26	16
Rod <i>Neisseria</i>	18	14	4	2	16	7	11
Rod <i>Listeria</i>	8	7	1	4	4	5	3
Svi ostali	19	14	6	1	19	12	8
Hemokulture s nalazom Gram negativnih bakterija	1298 (66.3)	792 (63.5)	508 (71.0)	119 (58.6)	1180 (67.1)	752 (65.9)	546 (66.7)
Rod <i>Escherichia</i>	1002	615	388	86	917	561	442
Rod <i>Klebsiella</i>	85	53	32	12	73	60	25
Rod <i>Salmonella</i>	73	34	39	6	67	42	31
Rod <i>Proteus</i>	42	27	15	9	33	30	12
Rod <i>Bacteroides</i>	20	14	6	3	17	14	6
Rod <i>Pseudomonas</i>	12	11	2	0	12	8	4
Rod <i>Brucella</i>	10	0	10	0	10	1	9
Svi ostali	54	38	16	3	51	36	17
Izvorno mjesto bakterijemije							
Urogenitalni trakt	1010 (52.3)	630 (51.6)	380 (53.6)	89 (45.4)	921 (53.1)	561 (50.2)	449 (55.2)
Nepoznato	228 (11.8)	135 (11.1)	93 (13.1)	26 (13.3)	202 (11.7)	136 (12.2)	92 (11.3)
Koža	182 (9.4)	117 (9.6)	65 (9.2)	10 (5.1)	172 (9.9)	109 (10.7)	73 (9.0)
Dišni sustav	173 (9.0)	139 (11.4)	34 (4.8)	17 (8.7)	156 (9.0)	105 (9.4)	68 (8.4)
Gastrointestinalni trakt	171 (8.9)	94 (7.7)	77 (10.9)	20 (10.2)	151 (8.7)	120 (10.7)	51 (6.3)
Endokarditis ili središnji živčani sustav	166 (8.6)	106 (8.7)	60 (8.6)	34 (17.4)	132 (7.6)	86 (7.7)	80 (9.8)

5.2 Promatrani ishodi u cijeloj kohorti

Smrtni ishod tijekom cijele promatrane hospitalizacije zabilježen je u 106 (5.5 %), a u prvih 35 dana hospitalizacije u 98 (5.1 %) bolesnika. Devedeset i jedan (4.7 %) bolesnik imao je septički šok, 76 (3.9 %) bolesnika zahtijevalo je IMV ili VV ECMO, a 28 (1.5 %) NBF u prvih 35 dana hospitalizacije. Kompozitni nepovoljni ishod, koji je obuhvaćao smrt, septički šok ili navedene mjere intenzivnog liječenja, javio se u 174 (9.0 %) bolesnika u prvih 35 dana hospitalizacije, odnosno 217 (11.2 %) bolesnika tijekom cijele hospitalizacije. Slijedom navedenog, do 35. dana hospitalizacije dogodilo se 92.5 % svih smrtnih ishoda i 80.2 % kompozitnih ishoda. Ovime je potvrđena primjerenost 35 dana kao odabrane duljine praćenja ishoda jer su nakon 35 dana samo 123 bolesnika iz ukupne kohorte od 1930 bolesnika (te još i manje prema grupama po dihotomiziranih bodovnim sustavima) ostala pod rizikom od promatranih nepovoljnih ishoda (Slika 9). Učestalost promatranih ishoda prikazana je u Tablici 5.



Slika 9. Grafički prikaz vjerojatnosti promatranih ishoda u cijeloj kohorti; smrtnog ishoda te kompozitnog ishoda smrti, septičkog šoka, potrebe za IMV, VV ECMO ili NBF te otpust bolesnika kao izliječenih od glavne dijagnoze. Siva krivulja prikazuje smrtno ishode tijekom hospitalizacije: ukupno 106 događaja tijekom cijele hospitalizacije, a 98 (92.5 %) do 35. dana hospitalizacije. Crna krivulja prikazuje kompozitne ishode tijekom hospitalizacije: ukupno 217 događaja, a 174 (80.2 %) do 35. dana hospitalizacije.

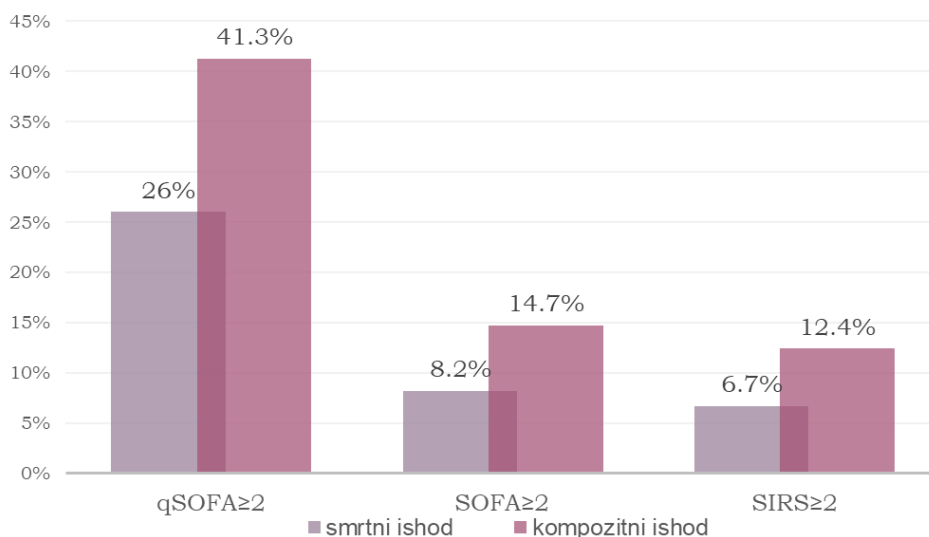
Tablica 5. Učestalost promatranih ishoda u bolesnika iz cijele kohorte te prema dihotomiziranim SIRS, SOFA i qSOFA bodovnim sustavima (≥ 2 ili 0 – 1). Podaci su prikazani kao broj (%).

	Svi bolesnici	SIRS kriteriji		qSOFA zbroj		SOFA zbroj	
		Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1
N	1930	1221 (63.3 % svih)	709	196 (10.2 % svih)	1734	1117 (57.9 % svih)	813
Smrt tijekom cijele hospitalizacije	106 (5.5)	90 (7.4)	16 (2.3)	57 (29.1)	49 (2.8)	99 (8.9)	7 (0.9)
Smrt tijekom 35 dana	98 (5.1)	82 (6.7)	16 (2.3)	51 (26.0)	47 (2.7)	92 (8.2)	6 (0.7)
Septički šok tijekom 35 dana	91 (4.7)	84 (6.9)	7 (1.0)	43 (21.9)	48 (2.8)	89 (8.0)	2 (0.2)
IMV/ECMO tijekom 35 dana	76 (3.9)	70 (5.7)	6 (0.8)	37 (18.9)	39 (2.2)	71 (0.6)	5 (0.6)
NBF tijekom 35 dana	28 (1.5)	24 (2.0)	4 (0.6)	12 (6.1)	16 (0.9)	28 (0.3)	0
Kompozitni ishod tijekom 35 dana	174 (9.0)	152 (12.4)	22 (3.1)	81 (41.3)	93 (5.4)	164 (14.7)	10 (1.2)

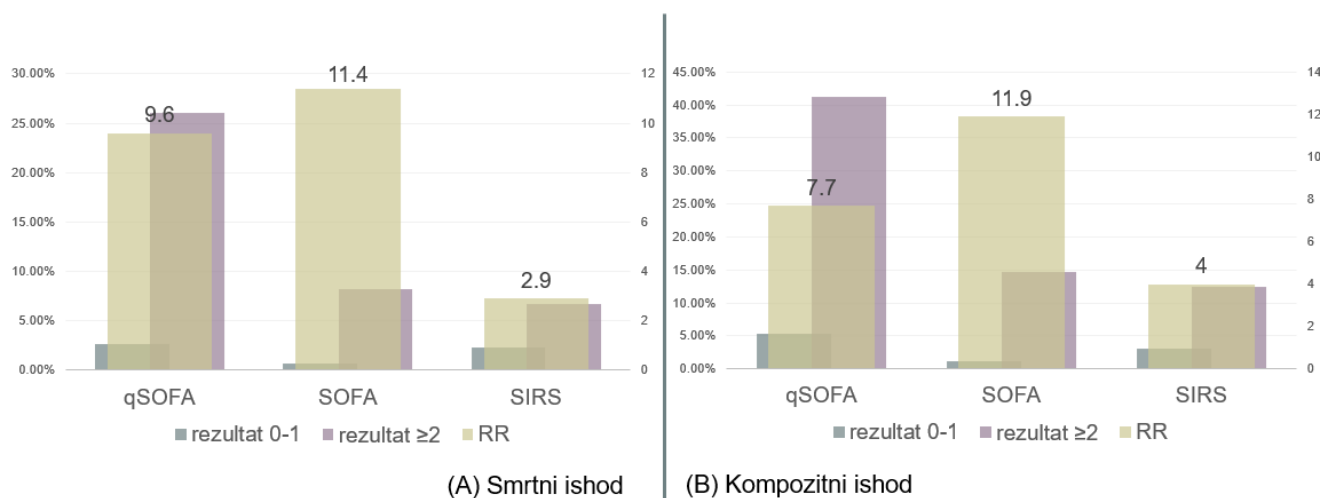
5.2.1 Grube i prilagođene vjerojatnosti promatranih ishoda

Prediktivna vrijednost dihotomiziranih bodovnih sustava za smrtni i kompozitni ishod procijenjena je grubim i prilagođenim vjerojatnostima. Relativni rizik izračunan je kao omjer vjerojatnosti ishoda za vrijednost svakog od bodovnog sustava ≥ 2 i $0 - 1$. Zatim je još dodatno validirana ponovljivost proporcija usporedbom sukladnosti rezultata dviju nasumično raspodijeljenih skupina bolesnika.

Grube vjerojatnosti bile su bliske prilagođenim procijenjenim vjerojatnostima za sva tri promatrana bodovna sustava, no sličnost je bila veća za kompozitni nego za smrtni ishod. Grube vjerojatnosti smrtnog i kompozitnog ishoda za vrijednost ≥ 2 bodovnih sustava bile su najviše za qSOFA (26 % i 41.3 %), zatim za SOFA (8.2 % i 14.7 %), a najniže za SIRS (6.7 % i 12.4 %), kako je prikazano u Slici 10 te Tablicama 6 i 7. Za vrijednosti bodovnih sustava $0 - 1$ najviše grube vjerojatnosti smrtnog i kompozitnog sustava zabilježene su u qSOFA (2.7 % i 5.4 %), zatim SIRS (2.3 % i 3.1 %), a najniže u SOFA (0.7 % i 1.2 %) sustavu. Relativni rizik grubih vjerojatnosti za smrtni i kompozitni ishod najviši je bio za SOFA (11.4 i 11.9), zatim za qSOFA (9.6 i 7.7) te najniži za SIRS (2.9 i 4.0), kako je prikazano u Slici 11.



Slika 10. Grafički prikaz grubih vjerojatnosti smrtnog i kompozitnog ishoda za vrijednost ≥ 2 svakog od promatranih bodovnih sustava.



Slika 11. Grafički prikaz relativnih rizika za grube vjerojatnosti (a) smrtnog i (b) kompozitnog ishoda svakog od triju promatranih bodovnih sustava.

Tablica 6. Kumulativne grube i prilagođene predviđene vjerojatnosti smrtnog ishoda do 35. dana hospitalizacije te njihovi relativni rizici u skupinama bolesnika prema dihotomiziranim SIRS, SOFA i qSOFA bodovnim sustavima. Procjene su provedene s 95 % intervalima pouzdanosti.

	Vjerojatnosti i njihovi omjeri		Relativni rizici među dihotomiziranim bodovnim sustavima	
	SIRS \geq 2 (n=1221)	SIRS 0 – 1 (n=709)	<i>Svi bolesnici</i>	
				SIRS \geq 2/SIRS 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	6.7 (5.4 – 8.3)	2.3 (1.3 – 3.6)	RR grubih podataka	2.90 (1.80 – 5.02)
Prilagođena vjerojatnost (%)	4.8 (2.9 – 7.9)	1.5 (0.7 – 3.1)	RR prilagođenih podataka	3.16 (1.73 – 6.31)
Omjer grube/prilagođene	1.39 (1.01 – 1.94)	1.52 (0.72 – 3.34)	---	---
	qSOFA \geq 2 (n=196)	qSOFA 0 – 1 (n=1734)		qSOFA \geq 2 /qSOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	26.0 (20.0 – 32.7)	2.7 (2.0 – 3.6)	RR grubih podataka	9.60 (6.60 – 13.9)
Prilagođena vjerojatnost (%)	17.1 (9.8 – 28.1)	2.2 (1.3 – 4.0)	RR prilagođenih podataka	7.77 (4.98 – 12.0)
Omjer grube/prilagođene	1.52 (1.04 – 2.25)	1.23 (0.81 – 1.87)	---	---
	SOFA \geq 2 (n=1117)	SOFA 0 – 1 (n=813)		SOFA \geq 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	8.2 (6.7 – 10.0)	0.7 (0.3 – 1.6)	RR grubih podataka	11.4 (5.41 – 29.2)
Prilagođena vjerojatnost (%)	5.6 (3.4 – 9.1)	0.8 (0.3 – 1.9)	RR prilagođenih podataka	6.84 (3.33 – 16.6)
Omjer grube/prilagođene	1.46 (1.08 – 2.00)	0.88 (0.28 – 2.66)	---	---

Tablica 7. Kumulativne grube i prilagođene predviđene vjerojatnosti kompozitnog ishoda (smrt, septički šok, potreba za IMV, VV ECMO ili NBF) do 35. dana hospitalizacije i njihovi relativni rizici u skupinama bolesnika prema dihotomiziranim SIRS, SOFA i qSOFA bodovnim sustavima. Procjene su provedene s 95 % intervalima pouzdanosti.

	Vjerojatnosti i njihovi omjeri		Relativni rizici među dihotomiziranim bodovnim sustavima	
	SIRS \geq 2 (n=1221)	SIRS 0 – 1 (n=709)	<i>Svi bolesnici</i>	
Gruba vjerojatnost (%)	12.4 (10.7 – 14.4)	3.10 (2.05 – 4.67)	RR grubih podataka	4.01 (2.59 – 6.21)
Prilagođena vjerojatnost (%)	13.2 (9.6 – 17.8)	3.31 (1.99 – 5.46)	RR prilagođenih podataka	3.71 (2.40 – 5.72)
Omjer grube/prilagođene	0.94 (0.72 – 1.43)	0.94 (0.54 – 1.97)	---	---
	qSOFA \geq 2 (n=196)	qSOFA 0 – 1 (n=1734)	qSOFA \geq 2 / qSOFA 0 – 1	
Gruba vjerojatnost (%)	41.3 (35.0 – 48.8)	5.41 (4.40 – 6.54)	RR grubih podataka	7.70 (5.95 – 9.98)
Prilagođena vjerojatnost (%)	41.4 (30.9 – 52.6)	6.13 (4.28 – 8.69)	RR prilagođenih podataka	5.60 (4.24 – 7.40)
Omjer grube/prilagođene	0.99 (0.72 – 1.34)	0.88 (0.69 – 1.58)	---	---
	SOFA \geq 2 (n=1117)	SOFA 0 – 1 (n=813)	SOFA \geq 2 / SOFA 0 – 1	
Gruba vjerojatnost (%)	14.7 (12.7 – 17.0)	1.23 (0.70 – 2.28)	RR grubih podataka	11.9 (6.34 – 22.5)
Prilagođena vjerojatnost (%)	14.5 (10.7 – 19.4)	1.84 (0.93 – 3.60)	RR prilagođenih podataka	8.04 (4.19 – 15.4)
Omjer grube/prilagođene	1.01 (0.71 – 1.38)	0.69 (0.47 – 2.86)	---	---

5.2.2 Usporedba incidencije ishoda u dvjema nasumično raspodijeljenim podskupinama

U dvjema nasumično raspodijeljenim podskupinama gruba incidencija promatranih ishoda (smrtnog i kompozitnog) bila je slična (usporedba između dviju podskupina – Tablice 8 i 9; i uspoređeno s cijelom kohortom – Tablice 6 i 7), što ukazuje na dobru sukladnost rezultata skupine za predviđanje (podskupina A) i opažajne skupine (podskupina B). Međutim, promatrano apsolutno i relativno, razlike između podskupina A i B bile su najmanje u SOFA bodovnom sustavu, bilo da se radi o smrtnom (Tablica 8) ili kompozitnom ishodu (Tablica 9).

Tablica 8. Vjerojatnosti (prikazane kao postoci) smrtnog ishoda u prvih 35 dana hospitalizacije u nasumično raspodijeljenim podskupinama (A i B, svaka s 965 bolesnika): rezultati podskupine A smatrani su predviđanjima za podskupinu B. Razlike između podskupina te omjeri (Podskupina B/podskupina A) ilustriraju otklon između opaženog (podskupina B) i predviđenog (podskupina A).

	SIRS ≥ 2		SIRS 0 – 1		qSOFA ≥ 2		qSOFA 0 – 1		SOFA ≥ 2		SOFA 0 – 1	
	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost
A	593	6.9 (5.0 – 9.3)	372	1.6 (1.6 – 3.5)	98	29.6 (20.8 – 39.7)	867	2.1 (1.2 – 3.3)	554	8.1 (6.0 – 10.7)	411	0.5 (0.1 – 1.7)
B	628	6.5 (4.7 – 8.8)	337	3.0 (1.4 – 5.4)	98	22.4 (14.6 – 32.0)	867	3.3 (2.2 – 4.8)	563	8.3 (6.2 – 10.9)	402	0.9 (0.3 – 2.5)
Δ B-A		-0.4 (-3.2, 2.4)		1.4 (0.8, 3.8)		-7.1 (-1.9, 5.1)		1.2 (-0.3, 2.8)		0.2 (-3.0, 3.4)		0.4 (-0.8, 1.7)
Omjer B/A		0.94 (0.62 – 1.43)		1.85 (0.71 – 5.26)		0.76 (0.47 – 1.21)		1.57 (0.89 – 2.83)		1.02 (0.69 – 1.52)		1.74 (0.35 – 10.5)

Tablica 9. Vjerojatnosti (prikazane kao postoci) kompozitnog ishoda u prvih 35 dana hospitalizacije u nasumično raspodijeljenim podskupinama (A i B, svaka s 965 bolesnika): rezultati podskupine A smatrani su predviđanjima za podskupinu B. Razlike između podskupina te omjeri (Podskupina B/podskupina A) ilustriraju otklon između opaženog (podskupina B) i predviđenog (podskupina A).

	SIRS ≥ 2		SIRS 0 – 1		qSOFA ≥ 2		qSOFA 0 – 1		SOFA ≥ 2		SOFA 0 – 1	
	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost
A	593	13.5 (10.8 – 16.5)	372	2.42 (1.11 – 4.54)	98	49.0 (38.7 – 59.3)	867	4.73 (3.41 – 6.36)	554	15.2 (12.3 – 18.4)	411	1.20 (0.40 – 2.82)
B	628	11.5 (9.08 – 14.2)	337	3.86 (2.07 – 6.51)	98	33.7 (24.4 – 43.9)	867	6.00 (4.51 – 7.79)	563	14.2 (11.5 – 17.4)	402	1.24 (0.40 – 2.88)
Δ B-A		-2.00 (-5.85, 1.82)		1.44 (-1.34, 4.38)		-15.3 (-29.2, -0.8)		1.27 (-0.94, 3.49)		-1.0 (-5.19, 3.32)		0.04 (-1.78, 1.86)
Omjer B/A		0.85 (0.62 – 1.16)		1.59 (0.66 – 4.04)		0.69 (0.47 – 0.98)		1.27 (0.84 – 1.93)		0.93 (0.70 – 1.25)		1.03 (0.25 – 4.07)

5.3 Promatrani ishodi u dobnim podskupinama bolesnika

Daljnja usporedba bodovnih sustava i njihove vrijednosti u predviđanju ishoda provedena je u trima dobnim skupinama; mlađima od 65 godina, od 65 do 80 godina, te starijima od 80 godina. Svi promatrani ishodi u navedenim dobnim skupinama prikazani su u tablici 10. Za sve bodovne sustave s vrijednosti ≥ 2 incidencija svih nepovoljnih ishoda raste usporedno s dobi. Za vrijednosti bodovnih sustava 0 – 1 incidencija svih ishoda blago raste od skupine mlađih od 65 do skupine 65 – 80 godina, ali je cijelo vrijeme niža od incidencija za vrijednosti bodovnih sustava ≥ 2 . Međutim, u dobnj skupini starijih od 80 godina incidencija nepovoljnih ishoda visoka je i u vrijednostima bodovnih sustava 0 – 1, tj. preklapa se s nekim incidencijama nepovoljnih ishoda za vrijednosti bodovnih sustava ≥ 2 .

Pri usporedbi grubih i prilagođenih predviđenih vjerojatnosti kompozitnog ishoda po dobnim skupinama zamjećuje se veća razlika, tj. manja podudarnost, nego što je to slučaj za istu usporedbu u cijeloj kohorti, nešto više za vrijednosti bodovnih sustava ≥ 2 , a posebice u dobnj skupini starijih od 80 godina (Tablica 11). Usklađenost dviju nasumično raspodijeljenih podskupina bolesnika slična je za dobne skupine mlađih od 65 i 65 – 80 godina, no razlike su ponovno istaknute u dobnj skupini starijih od 80 godina (Tablica 12). Potrebno je istaknuti da je provedena zasebna nasumična raspodjela bolesnika za svaku od promatranih dobnih skupina.

Tablica 10. Ishodi ispitanika u dobnim skupinama mlađih od 65 godina, 65 – 80 godina te starijih od 80 godina, prema kategorijama promatranih bodovnih sustava. Podaci su broj (postotak).

	SIRS kriteriji		qSOFA zbroj		SOFA zbroj	
	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1	Vrijednost ≥ 2	Vrijednost 0 – 1
<i>Dob 18 do 64 godine (N= 785)</i>	532 (67.8 % svih)	253	48 (6.1 % svih)	737	387 (49.3 % svih)	398
Smrt tijekom cijele hospitalizacije	20 (3.8)	4 (1.6)	10 (20.8)	14 (1.9)	24 (6.2)	0
Smrt tijekom 35 dana	17 (3.2)	4 (1.6)	7 (14.6)	14 (1.9)	21 (5.4)	0
Septički šok tijekom 35 dana	28 (5.3)	2 (0.8)	11 (22.9)	19 (2.6)	30 (7.8)	0
IMV/ECMO tijekom 35 dana	27 (5.1)	2 (0.8)	11 (22.9)	18 (2.4)	28 (7.2)	1 (0.2)
NBF tijekom 35 dana	6 (1.1)	2 (0.8)	1 (2.1)	7 (0.9)	8 (2.1)	0
Kompozitni ishod tijekom 35 dana	46 (8.6)	6 (2.4)	18 (37.5)	34 (4.6)	51 (13.2)	1 (0.2)
<i>Dob 65 do 80 godina (N= 819)</i>	482 (58.9 % svih)	337	83 (10.1 % svih)	736	501 (61.2 % svih)	318
Smrt tijekom cijele hospitalizacije	36 (7.5)	6 (1.8)	22 (26.5)	20 (2.7)	40 (8.0)	2 (0.6)
Smrt tijekom 35 dana	34 (7.1)	6 (1.8)	21 (25.3)	19 (2.6)	38 (7.6)	2 (0.6)
Septički šok tijekom 35 dana	42 (8.7)	4 (1.2)	21 (25.3)	25 (3.4)	44 (8.8)	2 (0.6)
IMV/ECMO tijekom 35 dana	34 (7.1)	4 (1.2)	19 (22.9)	19 (2.6)	35 (7.9)	3 (0.9)
NBF tijekom 35 dana	15 (3.1)	2 (0.6)	9 (10.8)	8 (1.1)	17 (3.4)	0
Kompozitni ishod tijekom 35 dana	68 (14.1)	9 (2.7)	36 (43.4)	41 (5.6)	73 (14.6)	4 (1.3)
<i>Dob iznad 80 godina (N= 326)</i>	207 (63.5 % svih)	119	65 (19.9 % svih)	261	229 (70.2 % svih)	97
Smrt tijekom cijele hospitalizacije	35 (16.4)	6 (5.0)	25 (38.5)	15 (5.8)	35 (15.3)	5 (5.1)
Smrt tijekom 35 dana	31 (15.0)	6 (5.0)	23 (35.4)	14 (5.4)	33 (14.4)	4 (4.1)
Septički šok tijekom 35 dana	14 (6.8)	1 (0.8)	11 (16.9)	4 (1.6)	15 (6.6)	0
IMV/ECMO tijekom 35 dana	9 (4.3)	0	7 (10.8)	2 (0.8)	8 (3.5)	1 (1.0)
NBF tijekom 35 dana	3 (1.4)	0	2 (3.1)	1 (0.4)	3 (1.3)	0
Kompozitni ishod tijekom 35 dana	38 (18.4)	7 (5.9)	27 (41.5)	18 (6.9)	40 (17.5)	5 (5.1)

Tablica 11. Gruba i prilagođena incidencija kompozitnog ishoda u dobnim skupinama 18 – 64, 65 – 80 i > 80 godina

	Vjerojatnosti i njihovi omjeri		Relativni rizici među dihotomiziranim bodovnim sustavima	
	SIRS ≥ 2 (n=532)	SIRS 0 – 1 (n=253)		SIRS ≥ 2 / SIRS 0 – 1
Dob 18 – 64 godina				
Gruba vjerojatnost (%)	8.6 (6.5 – 11.3)	2.4 (1.1 – 5.2)	RR grubih podataka	3.50 (1.66 – 8.78)
Prilagođena vjerojatnost (%)	16.2 (4.5 – 44.2)	4.7 (1.1 – 18.2)	RR prilagođenih podataka	3.41 (1.98 – 6.42)
Omjer grube/prilagođene	0.53 (0.38 – 0.74)	0.51 (0.19 – 1.29)	---	---
	qSOFA ≥ 2 (n=48)	qSOFA 0 – 1 (n=737)		qSOFA ≥ 2 / qSOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	37.5 (25.1 – 51.9)	4.6 (3.3 – 6.4)	RR grubih podataka	8.13 (4.86 – 13.0)
Prilagođena vjerojatnost (%)	47.5 (7.6 – 91.0)	7.3 (0.1 – 45.7)	RR prilagođenih podataka	6.49 (4.28 – 9.42)
Omjer grube/prilagođene	0.79 (0.49 – 1.26)	0.63 (0.41 – 0.95)	---	---
	SOFA ≥ 2 (n=387)	SOFA 0-1 (n=398)		SOFA ≥ 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	13.2 (10.1 – 16.9)	0.2 (0.0 – 1.8)	RR grubih podataka	53.7 (11.9 – 785)
Prilagođena vjerojatnost (%)	25.6 (8.3 – 56.6)	0.6 (0.0 – 5.9)	RR prilagođenih podataka	39.8 (14.3 – 179)
Omjer grube/prilagođene	0.52 (0.38 – 0.70)	0.33 (0.02 – 3.13)	---	---
Dob 65 – 80 godina				
Gruba vjerojatnost (%)	14.1 (11.3 – 17.5)	2.7 (1.4 – 5.1)	RR grubih podataka	5.14 (2.77 – 10.7)
Prilagođena vjerojatnost (%)	8.5 (3.8 – 17.9)	1.5 (0.5 – 4.4)	RR prilagođenih podataka	5.50 (2.45 – 15.2)
Omjer grube/prilagođene	1.66 (1.15 – 2.40)	1.77 (0.63 – 5.45)	---	---
	qSOFA ≥ 2 (n=83)	qSOFA 0 – 1 (n=736)		qSOFA ≥ 2 / qSOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	43.4 (33.2 – 54.2)	5.6 (4.1 – 7.5)	RR grubih podataka	7.73 (5.23 – 11.3)
Prilagođena vjerojatnost (%)	31.2 (13.9 – 56.2)	3.5 (1.4 – 8.4)	RR prilagođenih podataka	8.88 (5.39 – 14.6)
Omjer grube/prilagođene	1.39 (0.93 – 2.10)	1.60 (0.99 – 2.61)	---	---
	SOFA ≥ 2 (n=501)	SOFA 0 – 1 (n=318)		SOFA ≥ 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	14.6 (11.7 – 17.9)	1.3 (0.5 – 3.3)	RR grubih podataka	10.8 (4.66 – 33.0)
Prilagođena vjerojatnost (%)	9.0 (4.1 – 18.9)	1.3 (0.4 – 4.2)	RR prilagođenih podataka	6.67 (2.81 – 20.6)
Omjer grube/prilagođene	1.62 (1.14 – 2.31)	1.00 (0.26 – 3.86)	---	---
Dob > 80 godina				
Gruba vjerojatnost (%)	18.4 (13.6 – 24.3)	5.9 (2.8 – 11.9)	RR grubih podataka	3.10 (1.52 – 7.13)
Prilagođena vjerojatnost (%)	27.1 (14.5 – 44.9)	11.4 (4.5 – 26.1)	RR prilagođenih podataka	2.36 (1.41 – 4.23)
Omjer grube/prilagođene	0.68 (0.47 – 0.97)	0.52 (0.21 – 1.21)	---	---
	qSOFA ≥ 2 (n=65)	qSOFA 0 – 1 (n=261)		qSOFA ≥ 2 / qSOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	41.5 (30.2 – 53.8)	6.9 (4.4 – 10.7)	RR grubih podataka	5.97 (3.55 – 10.3)
Prilagođena vjerojatnost (%)	52.9 (32.3 – 72.5)	12.2 (6.0 – 23.0)	RR prilagođenih podataka	4.32 (2.90 – 6.44)
Omjer grube/prilagođene	0.79 (0.52 – 1.13)	0.57 (0.32 – 0.97)	---	---

	SOFA ≥ 2 (n=229)	SOFA 0 – 1 (n=97)		SOFA ≥ 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	17.5 (13.1 – 23.0)	5.1 (2.1 – 11.8)	RR grubih podataka	3.34 (1.51 – 9.18)
Prilagođena vjerojatnost (%)	26.2 (14.1 – 43.3)	14.6 (5.0 – 35.4)	RR prilagođenih podataka	1.78 (1.09 – 3.14)
Omjer grube/prilagođene	0.67 (0.47 – 0.95)	0.36 (0.12 – 0.88)	---	---

Tablica 12. Vjerojatnosti (kao postoci) kompozitnog nepovoljnog ishoda u nasumično raspodijeljenim skupinama A (predviđanja) i B (opažanja) po dobnim skupinama < 65, 65 – 80 i > 80 godina.

Dob 18 – 64 godine

	SIRS ≥ 2		SIRS 0 – 1		qSOFA ≥ 2		qSOFA 0 – 1		SOFA ≥ 2		SOFA 0-1	
	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost
A	261	8.8 (5.7 – 12.9)	131	1.5 (0.2 – 5.4)	23	34.8 (16.4 – 57.2)	369	4.6 (2.7 – 7.3)	196	12.8 (8.4 – 18.2)	196	0.0 (0.0 – 1.9)
B	271	8.5 (5.5 – 12.5)	122	3.3 (0.9 – 8.2)	25	40.0 (21.1 – 61.3)	368	4.6 (2.7 – 7.3)	191	13.6 (9.1 – 19.3)	202	0.5 (0.0 – 2.7)

Dob 65 – 80 godina

	SIRS ≥ 2		SIRS 0 – 1		qSOFA ≥ 2		qSOFA 0 – 1		SOFA ≥ 2		SOFA 0 – 1	
	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost
A	241	13.3 (9.3 – 18.2)	169	3.5 (1.3 – 7.6)	42	42.9 (27.7 – 59.0)	368	5.4 (3.3 – 8.3)	251	14.3 (10.2 – 19.3)	159	1.3 (0.1 – 4.5)
B	241	14.9 (10.7 – 20.0)	168	1.8 (0.4 – 5.1)	41	43.9 (28.5 – 60.2)	368	5.7 (3.6 – 8.6)	251	14.8 (10.6 – 19.8)	159	1.3 (0.1 – 4.5)

Dob > 80 godina

	SIRS ≥ 2		SIRS 0 – 1		qSOFA ≥ 2		qSOFA 0 – 1		SOFA ≥ 2		SOFA 0 – 1	
	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost	N	Vjerojatnost
A	111	13.5 (7.8 – 21.3)	52	1.9 (0.0 – 10.3)	34	23.5 (10.7 – 41.1)	129	6.2 (2.7 – 11.9)	114	12.3 (6.9 – 19.7)	49	4.1 (0.5 – 14.0)
B	96	24.0 (15.8 – 33.7)	67	8.9 (3.4 – 18.5)	31	61.3 (42.1 – 78.2)	132	7.6 (3.7 – 13.5)	115	22.6 (15.3 – 31.3)	48	6.2 (1.3 – 17.2)

5.4 Stratifikacija rizika u bolesnika s qSOFA 0 – 1

Iako sva tri bodovna sustava u dihotomiziranom obliku razgraničuju bolesnike s nižom i višom vjerojatnosti promatranih ishoda, najveći relativni rizik zabilježen je uz SOFA bodovni sustav (za smrtni ishod OR 11.4 za grube i 6.8 za prilagođene podatke; za kompozitni ishod OR 11.9 za grube i 8.0 za prilagođene podatke), zatim uz qSOFA sustav, a najmanji uz SIRS (Tablice 6 i 7). U prethodno navedenim rezultatima qSOFA ≥ 2 povezan s daleko višim incidencijama svih promatranih ishoda (gruba incidencija 26.0 % za smrtni, 41.3 % za kompozitni ishod) u odnosu na SIRS ≥ 2 (gruba incidencija 6.7 % za smrtni, 12.4 % za kompozitni ishod) i SOFA ≥ 2 (gruba incidencija 8.2 % za smrtni, 14.7 % za kompozitni ishod). Istodobno, qSOFA zbroj 0 – 1 bio je i dalje povezan s relativno visokim incidencijama svih promatranih ishoda (gruba incidencija 2.7 % za smrtni, 5.4 % za kompozitni ishod), svakako višima od onih za SIRS 0 – 1 (gruba incidencija 2.3 % za smrtni, 3.1 % za kompozitni ishod), a još više za SOFA 0 – 1 (gruba incidencija 0.7 % za smrtni, 1.2 % za kompozitni ishod) (Tablice 6 – 9). Stoga je radi praktičnog kliničkog potencijala stratifikacije bolesnika prema riziku za razvoj ishoda qSOFA ≥ 2 smatran „visokorizičnim” za promatrane ishode, no bolesnici s qSOFA 0 – 1 ne mogu se smatrati nisko rizičnima. Stoga je radi daljnje stratifikacije provedena dodatna analiza prediktivnosti SIRS i SOFA bodovnih sustava za ishod u bolesnika s qSOFA 0 – 1 (Tablice 13 i 14). I u ovoj analizi dihotomizirani su SIRS i SOFA bodovni sustavi razlikovali bolesnike s višim i nižim rizikom promatranih ishoda, uz usporedive grube i prilagođene predviđene podatke. Međutim, SOFA je za vrijednost ≥ 2 imao višu incidenciju ishoda (4.5 % za smrtni, 9 % za kompozitni ishod) od SIRS kriterija (3.4 % za smrtni, 7.3 % za kompozitni ishod) te nižu incidenciju za vrijednost 0 – 1 (0.6 % za smrtni, 1.12 % za kompozitni ishod) od SIRS kriterija (1.7 % za smrtni, 2.4 % za kompozitni ishod).

Tablica 13. Ispitanici s qSOFA zbrojem 0 – 1: grube i prilagođene predviđene vjerojatnosti smrtnog ishoda do 35. dana hospitalizacije i njihovi relativni rizici u skupinama bolesnika prema dihotomiziranim SIRS i SOFA bodovnim sustavima. Procjene su provedene s 95 % intervalima pouzdanosti.

	Vjerojatnosti i njihovi omjeri		Relativni rizici među dihotomiziranim bodovnim sustavima	
	<i>Bolesnici s qSOFA 0 – 1</i>			
	SIRS ≥ 2 (n=1041)	SIRS 0 – 1 (n=693)		SIRS ≥ 2/SIRS 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	3.4 (2.3 – 4.6)	1.7 (0.9 – 3.0)	RR grubih podataka	2.00 (1.13 – 3.92)
Prilagođena vjerojatnost (%)	3.0 (1.5 – 5.9)	1.3 (0.5 – 3.4)	RR prilagođenih podataka	2.28 (1.14 – 4.97)
Omjer grube/prilagođene	1.13 (0.71 – 1.82)	1.30 (0.56 – 3.12)	---	---
	SOFA ≥ 2 (n=932)	SOFA 0 – 1 (802)		SOFA ≥ 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	4.5 (3.3 – 6.0)	0.6 (0.2 – 1.4)	RR grubih podataka	7.31 (3.22 – 20.7)
Prilagođena vjerojatnost (%)	3.6 (1.8 – 6.9)	0.8 (0.3 – 2.4)	RR prilagođenih podataka	4.41 (2.05 – 11.0)
Omjer grube/prilagođene	1.25 (0.80 – 1.95)	0.77 (0.23 – 2.38)	---	---

Tablica 14. Ispitanici s qSOFA 0 – 1: grube i prilagođene predviđene vjerojatnosti kompozitnog ishoda (smrt, septički šok, potreba za IMV, VV ECMO ili NBF) do 35. dana hospitalizacije i njihovi omjeri rizika u skupinama bolesnika prema dihotomiziranim SIRS i SOFA bodovnim sustavima. Procjene su provedene s 95 % intervalima pouzdanosti.

	Vjerojatnosti i njihovi omjeri		Relativni rizici među dihotomiziranim bodovnim sustavima	
			<i>All patients</i>	
			<i>Bolesnici s qSOFA 0 – 1</i>	
	SIRS \geq 2 (n=1041)	SIRS 0 – 1 (n=693)		SIRS \geq 2/SIRS 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	7.30 (5.87 – 9.05)	2.45 (1.53 – 3.91)	RR grubih podataka	2.98 (1.77 – 4.99)
Prilagođena vjerojatnost (%)	8.08 (5.13 – 12.5)	2.68 (1.45 – 4.90)	RR prilagođenih podataka	2.78 (1.67 – 4.63)
Omjer grube/prilagođene	0.90 (0.62 – 1.70)	0.91 (0.48 – 2.24)	---	---
	SOFA \geq 2 (n=932)	SOFA 0 – 1 (802)		SOFA \geq 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	9.01 (7.33 – 11.0)	1.12 (0.58 – 2.14)	RR grubih podataka	8.03 (4.06 – 15.9)
Prilagođena vjerojatnost (%)	8.68 (5.56 – 13.3)	1.84 (0.86 – 3.69)	RR prilagođenih podataka	4.81 (2.34 – 9.89)
Omjer grube/prilagođene	1.03 (0.61 – 1.59)	0.61 (0.45 – 3.22)	---	---

Pri usporedbi dihotomiziranih SIRS i SOFA bodovnih sustava u bolesnika podijeljenih u tri dobne skupine, ovaj put samo za kompozitni ishod, odnos SIRS i SOFA bodovnih sustava ostaje usporediv onome iz cijele kohorte u mlađih od 80 godina. U dobnoj skupini starijih od 80 godina SIRS ima veću incidenciju ishoda od SOFA (gruba vjerojatnost 9.9 % i 7.8 %) za vrijednost ≥ 2 te nižu incidenciju (2.7 % i 5.3 %) za vrijednost 0 – 1. Stoga je i relativni rizik kompozitnog ishoda u bolesnika starijih od 80 godina veći za SIRS (3.5), nego za SOFA (1.4) (Tablica 15).

Tablica 15 – Ispitanici s qSOFA 0 – 1 podijeljeni u tri dobne skupine: grube i prilagođene predviđene vjerojatnosti kompozitnog ishoda (smrt, septički šok, potreba za IMV, VV ECMO ili NBF) do 35. dana hospitalizacije i njihovi omjeri rizika u skupinama bolesnika prema dihotomiziranim SIRS i SOFA bodovnim sustavima. Procjene su provedene s 95 % intervalima pouzdanosti.

	Vjerojatnosti i njihovi omjeri		Relativni rizici među dihotomiziranim bodovnim sustavima	
	SIRS \geq 2 (n=487)	SIRS 0 – 1 (n=250)		SIRS \geq 2 / SIRS 0 – 1
Dob 18 – 64 godina				
Gruba vjerojatnost (%)	5.7 (4.0 – 8.2)	2.4 (1.1 – 5.2)	Raw data RR	2.32 (1.05 – 5.98)
Prilagođena vjerojatnost (%)	19.5 (5.2 – 51.3)	8.4 (2.1 – 28.2)	Adjusted RR	2.31 (1.51 – 3.70)
Omjer grube/prilagođene	0.29 (0.19 – 0.43)	0.29 (0.11 – 0.66)	---	---
	SOFA \geq 2 (n=343)	SOFA 0 – 1 (n=394)		SOFA \geq 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	9.6 (6.9 – 13.2)	2.5 (0.0 – 1.8)	Raw data RR	3.79 (1.97 – 7.94)
Prilagođena vjerojatnost (%)	31.4 (8.9 – 68.1)	1.3 (0.1 – 11.4)	Adjusted RR	23.4 (11.0 – 62.8)
Omjer grube/prilagođene	0.31 (0.21 – 0.43)	1.89 (0.69 – 5.74)	---	---
Dob 65 – 80 godina				
Gruba vjerojatnost (%)	8.2 (5.9 – 11.3)	2.4 (1.2 – 4.7)	Raw data RR	3.36 (1.67 – 7.59)
Prilagođena vjerojatnost (%)	3.0 (0.8 – 11.1)	0.7 (0.2 – 4.4)	Adjusted RR	4.04 (1.22 – 19.5)
Omjer grube/prilagođene	2.71 (1.47 – 5.32)	3.26 (0.90 – 16.2)	---	---
	SOFA \geq 2 (n=313)	SOFA 0 – 1 (n=423)		SOFA \geq 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	9.0 (6.6 – 12.1)	0.9 (0.3 – 2.9)	Raw data RR	9.62 (3.81 – 31.6)
Prilagođena vjerojatnost (%)	3.1 (0.7 – 12.1)	0.7 (0.1 – 3.6)	Adjusted RR	4.26 (1.33 – 17.5)
Omjer grube/prilagođene	2.87 (1.46 – 6.09)	1.27 (0.29 – 5.95)	---	---
Dob > 80 godina				
Gruba vjerojatnost (%)	9.9 (2.4 – 15.9)	2.7 (0.9 – 8.2)	Raw data RR	3.51 (1.21 – 13.8)
Prilagođena vjerojatnost (%)	7.3 (2.5 – 19.6)	1.4 (0.3 – 5.3)	Adjusted RR	4.75 (1.23 – 33.0)
Omjer grube/prilagođene	1.35 (0.65 – 2.88)	1.83 (0.3 – 14.2)	---	---
	SOFA \geq 2 (n=166)	SOFA 0 – 1 (n=95)		SOFA \geq 2 / SOFA 0 – 1
Gruba vjerojatnost (%)	7.8 (4.6 – 13.1)	5.3 (2.2 – 12.1)	Raw data RR	1.44 (0.57 – 4.20)
Prilagođena vjerojatnost (%)	6.3 (2.3 – 16.1)	7.7 (1.8 – 27.0)	Adjusted RR	0.81 (0.33 – 2.07)
Omjer grube/prilagođene	1.23 (0.57 – 2.74)	0.70 (0.22 – 2.01)	---	---

6. RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja uspoređuju vrijednost SIRS, SOFA i qSOFA bodovnih sustava kod primitka u bolnicu u predviđanju nepovoljnog ishoda u odraslih bolesnika s izvanbolničkom bakterijemijom.

Prije usporedbe naših glavnih rezultata s literaturom potrebno je istaknuti nekoliko specifičnosti našeg istraživanja. Prvo, naša se kohorta sastojala isključivo od bolesnika s dokazanom izvanbolničkom bakterijemijom. Drugo, sva su tri bodovna sustava promatrana kao dihotomizirane vrijednosti: 0 – 1 ili ≥ 2 . Svrha dihotomizacije bila je pojednostavnjenje stratifikacije rizika u predmnijeivanoj kliničkoj primjeni. Treće, glavni promatrani ishod bio je mortalitet u prvih 35 dana hospitalizacije, no promatrali smo i kompozitni ishod (uključujući smrt, septički šok, potrebu za IMV, VV ECMO ili NBF) te uspoređivali prediktivnu vrijednosti bodovnih sustava ovisno o dobi ispitanika. Četvrto, naši su rezultati prikazani u obliku vjerojatnosti ishoda te relativnih rizika.

Dosadašnji znanstveni radovi u kojima se procjenjivala vrijednost SIRS, SOFA, qSOFA i drugih bodovnih sustava u predviđanju ishoda navedeni su u Tablici 16. Navedeni radovi znatno se razlikuju u dizajnu i metodologiji međusobno i u usporedbi s našim istraživanjem. Ispitanici su u nekima od ovih istraživanja bili odrasli ili isključivo osobe starije dobi. Neka su istraživanja uključivala sve bolesnike sa sumnjom na infekciju, neka bolesnike sa sumnjom na infekciju liječene isključivo u JIL-u, a neka su imala uže utvrđene kohorte poput bolesnika sa sepsom ili isključivo dokazanom infekcijom mokraćnog sustava. Razlike postoje i u trenutku određivanja bodovnih sustava čija je prediktivna vrijednost subjekt istraživanja. U nekim istraživanjima rezultati bodovnih sustava određivani su u hitnim prijemima, u nekima za vrijeme hospitalizacije, a u nekima neposredno prije ili nakon premještaja u JIL. Dizajn većine navedenih istraživanja bio je retrospektivan, ali postoje i prospektivna istraživanja, kao i nekoliko metaanaliza. Praćenje bolesnika, odnosno promatranih ishoda također se razlikuje u ovim istraživanjima. Naime, neka istraživanja prate ishode za vrijeme hospitalizacije (nedefiniranog trajanja), dok druga prate 28-dnevnu smrtnost, 60-dnevnu smrtnost, pa čak i dugotrajno preživljenje nakon godinu dana. Statistička metodologija većine istraživanja s kojima uspoređujemo naše rezultate temeljila se na krivuljama operativnih karakteristika, površini ispod krivulja te određivanju osjetljivosti i specifičnosti promatranih bodovnih sustava. Navedene statističke metode u pravilu se koriste za određivanje vrijednosti dijagnostičkog testa, no u ovom su kontekstu korištene za validaciju prognostičke vrijednosti. Upravo je validacija

dijagnostičke preciznosti bodovnih sustava za sepsu u svrhu predviđanja smrtnog ishoda predmet kritika jer prognostička preciznost nije istovjetna dijagnostičkoj preciznosti (42, 43). Zato smo se u našem istraživanju odlučili za određivanje vjerojatnosti i relativnih rizika u svrhu klasifikacije budućih događaja kao visoko i niskorizičnih. Naš je cilj bio odrediti prognostičku vrijednost, i to bez osvrta na dijagnostičku vrijednost bodovnih sustava. Izbor kohorte bolesnika s dokazanom izvanbolničkom bakterijemijom time je dodatno opravdan jer smo bodovne sustave koristili da bismo utvrdili vjerojatnost nepovoljnih ishoda u bolesnika koji već imaju mikrobiološki potvrđenu infekciju.

Zbog svih navedenih razlika među dosadašnjim istraživanjima nemoguće je izravno ekstrapolirati i uspoređivati rezultate našeg istraživanja s drugima, ali i uspoređivati većinu drugih istraživanja međusobno. Ipak, moguće je raspraviti o sličnostima i razlikama glavnih rezultata i zaključaka.

Tablica 16. Prethodno objavljeni znanstveni radovi u kojima se uspoređuju SIRS, SOFA i qSOFA bodovni sustavi te njihova prediktivna vrijednost za mortalitet ili liječenje u JIL-u – heterogenost u dizajnu i metodologiji

Prvi autor, godina, država	Dob ispitanika	Broj bolesnika	Ispitanici	Mjesto određivanja bodovnih sustava	Dizajn istraživanja	Prednost u prediktivnosti nepovoljnog ishoda
Seymour, 2016., SAD (18)	Odrasli	148 907	Sumnja na infekciju	Odjeli i JIL	Retrospektivan	JIL: SOFA > qSOFA Odjeli: qSOFA > SOFA
Askim, 2017., Norveška (55)	>16 godina	1535	Sumnja na infekciju	Hitni prijem	Prospektivan	SIRS > qSOFA
Finkelsztejn, 2017., SAD (53)	Odrasli	152	Sumnja na infekciju	Pred prijem u JIL	Retrospektivan	qSOFA > SIRS
Freund, 2017., Francuska, Španjolska, Belgija, Švicarska (54)	Odrasli	879	Dokazana infekcija	Hitni prijem	Prospektivan	qSOFA > SIRS
Tusgul, 2017., Švicarska (77)	Odrasli	890	Sumnja na infekciju	Hitni prijem	Retrospektivan	SIRS > qSOFA
Raith, 2017., Australija i Novi Zeland (67)	>16 godina	184 875	Sumnja na infekciju	JIL	Retrospektivan	SOFA > SIRS > qSOFA
Serafim, 2018. (46)	Odrasli	229 480	Različiti kriteriji	Različita mjesta	Metaanaliza	qSOFA > SIRS
Khwannimit, 2018. Tailand (81)	>15 godina	2350	Sepsa prema SIRS kriterijima	JIL	Retrospektivan	SOFA > qSOFA > SIRS
Costa, 2018., Brazil (63)	Odrasli	450	Bolesnici s malignim bolestima	JIL	Retrospektivan	SOFA > qSOFA > SIRS
Gaini, 2018., Danska (64)	Odrasli	323	Dokazana infekcija	Hitni prijem	Retrospektivan	SOFA > qSOFA > SIRS

Jiang, 2018. (56)	Odrasli	52 849	Dokazana infekcija	Hitni prijem	Metaanaliza	qSOFA specifičniji, SIRS osjetljiviji
Kovach, 2019., USA (65)	Odrasli	10981	Sumnja na infekciju	Bolnički odjeli	Retrospektivan	SOFA > qSOFA i SIRS
Garbero, 2019., Brazil (59)	Odrasli	184	Sumnja na infekciju	Hitni prijem	Retrospektivan	SOFA > qSOFA
Probst, 2019., Njemačka (61)	Odrasli	450	Bolesnici s hematološkom malignom bolesti i sepsom	Kod bolničkog prijema ili kada je postavljena sumnja na infekciju	Retrospektivan	SOFA > qSOFA > SIRS
Said, 2019., Kenija (80)	Odrasli	450	Sumnja na infekciju	Kod prijema u JIL	Retrospektivan	SOFA > qSOFA
Pairattanakorn, 2020., Tailand (51)	Odrasli	470	Dijagnoza sepse od strane kliničara	Bolnički odjeli	Prospektivan	qSOFA najprecizniji, ali SOFA najbolje diskriminira rizike
Madrazo, 2021., Španjolska (70)	> 65 godina	282	Dokazana izvanbolnički stečena infekcija mokraćnog sustava	Hitni prijem	Prospektivan	Za starije qSOFA = SOFA > SIRS
Kilinc Toker, 2021., Turska (62)	Odrasli	976	Dijagnoza sepse od strane kliničara	Hitni prijem	Retrospektivan	SOFA > qSOFA > SIRS
Abdullah, 2021., Danska (48)	Odrasli	2045	Dokazana ili sumnja na infekciju	Hitni prijem	Prospektivan	SOFA > qSOFA > SIRS
Ruan, 2022. (50)	> 16 godina	35 756	Različiti kriteriji	Hitni prijem	Metaanaliza	qSOFA specifičniji, SIRS osjetljiviji
Bhattacharya, 2022., Indija (66)	Odrasli	122	Dijagnoza sepse	Kod prijema na odjel	Prospektivan	SOFA > qSOFA > SIRS
Wang, 2022. (52)	Odrasli	62 338 (26 studija)	Različiti kriteriji	Različita mjesta	Metaanaliza	qSOFA specifičniji, SIRS osjetljiviji

Sažeto, rezultati našeg istraživanja pokazuju sljedeće:

1. Vjerojatnost smrtnog ishoda i kompozitnog nepovoljnog ishoda tijekom liječenja izvanbolničke bakterijemije uz vrijednost istraživanih bodovnih sustava ≥ 2 najviša je za qSOFA, zatim SOFA te je najmanja za SIRS bodovni sustav.
2. Za razlikovanje bolesnika s visokim i niskim rizikom od smrtnog i kompozitnog nepovoljnog ishoda, prema relativnom riziku dihotomiziranih bodovnih sustava, najbolju prediktivnost pokazao je SOFA, zatim qSOFA te naposljetku SIRS bodovni sustav.
3. Rezultati cijele kohorte usporedivi su s rezultatima dobne skupine mlađih od 65 godina te dobne skupine 65 – 80 godina, no svi bodovni sustavi gube svoju prediktivnu vrijednost u skupini bolesnika starijih od 80 godina.
4. Dvostupanjskom kombinacijom qSOFA i SOFA bodovnih sustava može se postići preciznija stratifikacija rizika bolesnika pri hospitalizaciji. Kada je vrijednost qSOFA ≥ 2 , radi se o bolesnicima visokog rizika za smrt i kompozitni nepovoljni ishod. Međutim, relativno visoka smrtnost bolesnika s qSOFA zbrojem 0 – 1 onemogućava klasifikaciju tih bolesnika kao niskorizičnih. Stoga bi kad je riječ o qSOFA zbroju 0 – 1, SOFA sustav mogao poslužiti za daljnju stratifikaciju bolesnika u one s umjerenim rizikom (qSOFA 0 – 1, SOFA ≥ 2) i one s niskim rizikom (qSOFA 0 – 1, SOFA 0 – 1) od smrtnog i kompozitnog ishoda.

Slijedi kritički osvrt na navedene rezultate.

Prvi rezultat istraživanja – qSOFA bodovni sustav povezan je s najvećom vjerojatnosti smrtnog i kompozitnog ishoda

Svaki od bodovnih sustava u našem istraživanju pokazuje veću vjerojatnost smrtnog i kompozitnog nepovoljnog ishoda kad je riječ o vrijednosti ≥ 2 u odnosu na vrijednost 0 – 1. Najveću vjerojatnost smrtnog i kompozitnog ishoda imali su bolesnici s qSOFA vrijednosti ≥ 2 , zatim bolesnici sa SOFA vrijednosti ≥ 2 , a na posljednjem su mjestu bili oni sa SIRS ≥ 2 (Tablice 6 i 7). U prethodnim istraživanjima također je zabilježen visok značaj (uglavnom specifičnost) qSOFA bodovnog sustava u predviđanju smrtnog ishoda (18, 44 – 54). Prednost qSOFA bodovnog sustava svakako je u jednostavnoj i brznoj primjeni „uz krevet bolesnika“, bez potrebne posebne opreme ili laboratorijske obrade. Zbog toga je procjena težine stanja

bolesnika (u smislu predviđanja vjerojatnosti smrtnog ishoda) pomoću qSOFA bodovnog sustava dostupna i u izvanbolničkim uvjetima, kao i u sredinama s ograničenim sredstvima.

Negativna je strana predviđanja ishoda pomoću qSOFA bodovnog sustava visoka vjerojatnost smrtnosti i uz vrijednost 0 – 1. U mnogim se radovima kritizira niska osjetljivost qSOFA zbroja (47 – 50, 52, 55 – 57). Neki autori čak navode da je razlika u prediktivnoj vrijednosti za smrtni ishod uz qSOFA ≥ 2 ili 0 – 1 zapravo zanemariva (58, 59). U najnovijim smjernicama kampanje za preživljenje sepse savjetuje se izbjegavati korištenje qSOFA bodovnog sustava kao jedinstvenog alata za dijagnostički probir bolesnika sa sepsom i septičkim šokom, no ipak se prepoznaje njegova prognostička vrijednost (60).

U našoj se kohorti vrijednost qSOFA ≥ 2 povezuje s daleko najvećom vjerojatnosti smrtnog (gruba vjerojatnost 26 %) i kompozitnog nepovoljnog ishoda (gruba vjerojatnost 41.3 %) u usporedbi sa svim drugim bodovnim sustavima. Ipak, kao i u drugim istraživanjima, i u našim je rezultatima za vrijednost 0 – 1 svih bodovnih sustava najviša vjerojatnost smrtnog (gruba incidencija 2.7 %) i kompozitnog ishoda (gruba vjerojatnost 5.4 %) zabilježena uz qSOFA. Upravo nemogućnost klasifikacije bolesnika s qSOFA 0 – 1 kao niskorizičnih čini nezanemarivi nedostatak ovog bodovnog sustava, unatoč velikoj prediktivnoj vrijednosti za nepovoljni ishod uz qSOFA ≥ 2 .

Drugi rezultat istraživanja – SOFA bodovni sustav najbolje razlikuje bolesnike visokog i niskog rizika za nepovoljni ishod

Promatrajući moć razlikovanja bolesnika niskog i visokog rizika smrti te pogotovo kompozitnog ishoda, u našem se istraživanju SOFA istaknuo pred qSOFA i SIRS bodovnim sustavima s najvećim relativnim rizikom za dihotomizirane vrijednosti $\geq 2 / 0 – 1$ (Tablice 6 i 7). SOFA bodovni sustav imao je i najveću podudarnost predviđenih i opaženih vjerojatnosti u dvjema nasumično raspodijeljenim skupinama naše kohorte (Tablice 8 i 9). Takvi rezultati ukazuju na to da će u praktički bilo kojoj ponovljenoj kohorti odraslih bolesnika s izvanbolničkom bakterijemijom SOFA bodovni sustav ponovno imati približno istu vjerojatnost povezanosti s promatranim ishodima. Navedena pouzdanost svakako se više odnosi na SOFA, nego na qSOFA i SIRS bodovne sustave.

U drugim se istraživanjima, pogotovo onima koja su objavljena nedavnije, također ističe da SOFA najbolje diskriminira bolesnike s visokim rizikom od smrti od onih nerizičnih (51, 59, 61 – 68). Međutim, iako je SOFA bodovni sustav prediktivniji od qSOFA i SIRS sustava,

neki autori upozoravaju na to da je njegova prediktivnost, promatrana sama za sebe, zapravo niska (48). Zanimljivo je da znanstvenici koji su odabrali varijable za SOFA bodovni sustav još 1996. godine upozoravaju da on nije dizajniran kako bi se njime predvidio mortalitet te da njegova svrha nije da zamijeni druge prediktivne bodovne sustave, već da ih nadopuni (69).

Treći rezultat istraživanja – prediktivnost svih bodovnih sustava znatno pada u bolesnika starijih od 80 godina.

Za svaki promatrani bodovni sustav, neovisno o tome je li njegova vrijednost ≥ 2 ili 0 – 1, porast dobi bolesnika prati i porast incidencija svih promatranih ishoda (Tablica 10). Kao što je zabilježeno u cijeloj kohorti i u skupinama bolesnika po dobi, qSOFA bodovni sustav je uz vrijednost 0 – 1 praćen višim incidencijama ishoda nego ostali bodovni sustavi s vrijednosti 0 – 1. Suprotno tome, SOFA i SIRS bodovni sustavi su uz vrijednost 0 – 1 u bolesnika mlađih od 80 godina praćeni uglavnom niskim vjerojatnostima nepovoljnih ishoda (za SOFA uvijek manjim od 1.3 %, za SIRS uvijek manjim od 2.7 %). No u dobnoj skupini starijih od 80 godina vjerojatnosti nepovoljnih ishoda su i uz vrijednosti SOFA i SIRS bodovnih sustava 0 – 1 primjetno više (za SOFA > 4 %, za SIRS > 5 %).

Za razliku od promatrane cijele kohorte, gdje se vrijednosti grubih i prilagođenih vjerojatnosti blisko podudaraju za sve bodovne sustave, u nekim rezultatima prema dobnim skupinama postoje veća odstupanja grubih i prilagođenih vjerojatnosti. To je najočitiije u dobnoj skupini 65 – 80 godina, u kojoj su sve grube vjerojatnosti veće od uparenih prilagođenih vjerojatnosti (tj. precjenjuju ih), a još više u dobnoj skupini starijih od 80 godina, u kojoj su sve grube vjerojatnosti niže od prilagođenih (tj. podcjenjuju ih) (Tablica 11). Usporedba nasumično raspodijeljenih skupina bolesnika (zasebno randomiziranih za svaku dobnu skupinu) također pokazuje veću podudarnost vjerojatnosti u mlađih od 80 godina, a veće razlike u starijih od 80 godina (Tablica 12).

Prema tim rezultatima čini se da svi promatrani bodovni sustavi gube na svojoj prediktivnoj vrijednosti u bolesnika starijih od 80 godina. Nije sasvim jasno što je uzrok nepodudaranju grubih i prilagođenih vjerojatnosti po dobnim skupinama ni odstupanju od rezultata cijele kohorte u dobnoj skupini starijih od 80 godina. Dob je uvijek bila uključena kao jedna od kovarijata u logističkoj regresiji pri izračunu prilagođenih vjerojatnosti u našem istraživanju. Moguće je da su naša odstupanja rezultata u dobnoj skupini starijih od 80 godina samo slučajnost, pogotovo ako se uzme u obzir da je originalno velika kohorta smanjena kada

je podijeljena u tri dobne skupine, a zatim još dodatno u podskupine prema dihotomiziranim bodovnim sustavima. Prije statistički nametnutog zaključka da SOFA, qSOFA i SIRS bodovni sustavi nisu pouzdani u bolesnika starijih od 80 godina, treba uzeti u obzir da je broj bolesnika u toj najstarijoj dobnoj skupini i najmanji (N 236), pa su time rezultati manje vjerodostojni, odnosno veća je šansa da je riječ o slučajnosti.

Unatoč navedenim odstupanjima, u skupinama bolesnika klasificiranih prema dobi u svim se promatranim bodovnim sustavima i dalje razlikuju bolesnici s višom vjerojatnosti promatranih ishoda uz vrijednosti ≥ 2 i oni s nižom vjerojatnosti ishoda uz vrijednosti 0 – 1. Dobna skupina mlađih od 65 te skupina 65 – 80 i dalje zadržavaju isti odnos bodovnih sustava koji vrijedi i za cijelu kohortu: qSOFA bodovni sustav povezan je s najvećom vjerojatnosti nepovoljnih ishoda, dok je SOFA bodovni sustav najbolje razlikuje bolesnike visokog i niskog rizika. Jedina istaknuta razlika je što u dobnoj skupini starijih od 80 godina qSOFA, a zatim i SIRS, bolje od SOFA bodovnog sustava razlikuju bolesnike visokog i niskog rizika za nepovoljni ishod. No ta je diskriminacija samo relativno najbolja u navedenoj dobnoj skupini; u usporedbi s drugim relativnim rizicima zapravo i nije vrlo vrijedna.

Promjene prediktivne vrijednosti qSOFA, SOFA i SIRS bodovnih sustava s dobi bolesnika predmet su i drugih istraživanja. Madrazo i suradnici navode da su u starijih od 65 godina SOFA i qSOFA jednako prediktivni za smrtnost, a oba su bolja od SIRS bodovnog sustava (70). Drugi su pak autori zabilježili dobru prediktivnu vrijednost qSOFA u mlađih od 75 godina, ali lošiju u onih starijih od 75 (71).

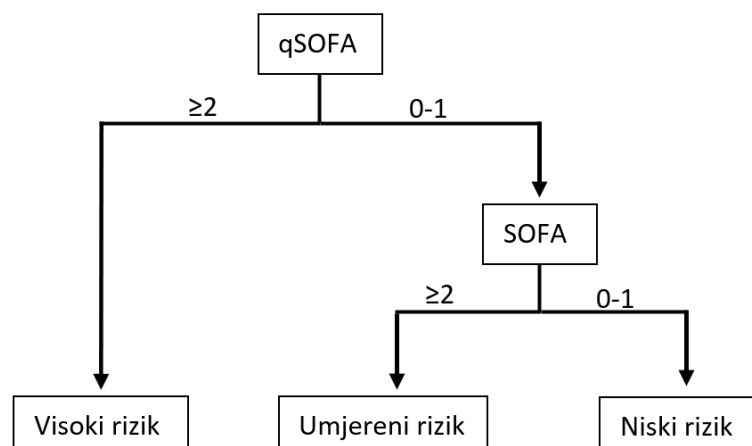
Četvrti rezultat istraživanja – prijedlog dvostupanjskog postupka stratifikacije rizika

Praktična svrha razmatranja povezanosti SIRS, SOFA i qSOFA bodovnih sustava s vjerojatnosti nepovoljnih ishoda leži u mogućnosti rane klasifikacije bolesnika u visoko i niskorizične za skori nepovoljni tijek bolesti (potrebu modaliteta intenzivnog liječenja) ili smrt. qSOFA bodovni sustav povezan je s najvišom vjerojatnosti nepovoljnih ishoda, no nije dostatan za stratifikaciju bolesnika u visoko i niskorizične zbog relativno visoke vjerojatnosti nepovoljnih ishoda i uz vrijednost 0 – 1. SOFA bodovni sustav najbolje razlikuje bolesnike s visokim i niskim rizikom ishoda, no zahtijeva dulje vrijeme za izračun te nije široko dostupan (npr. izvanbolnička skrb, ambulanta bez laboratorija, sredine s ograničenim resursima). SIRS bodovni sustav ne prednjači u predviđanju visokog rizika nepovoljnih ishoda ni u diskriminaciji visokog i niskog rizika. Slijedom rezultata našeg istraživanja te prednosti i nedostataka svakog

od bodovnih sustava dvostupanjski postupak stratifikacije bolesnika nameće se kao najprecizniji i najbrži. Bolesnici se s pomoću dvaju bodovnih sustava mogu stratificirati u one s visokim rizikom od skorog nepovoljnog ishoda, one s umjerenim rizikom i one s niskim rizikom (Tablice 13 i 14; Slika 11).

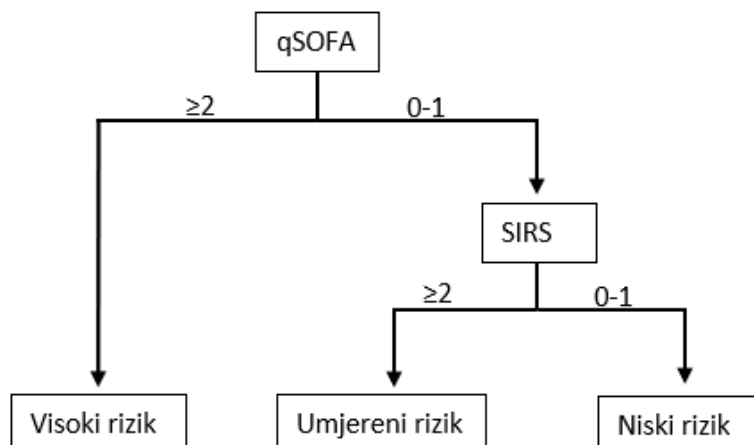
Bolesnici s $qSOFA \geq 2$ imaju daleko najveću vjerojatnost nepovoljnog ishoda. Mogućnost brzog izračuna $qSOFA$ zbroja omogućava žurnije prepoznavanje te početak liječenja ili intenzivniji nadzor najrizičnijih bolesnika kako bi se spriječio ili odgodio nepovoljni ishod.

Bolesnici s $qSOFA$ vrijednosti 0–1 ne mogu se jasno svrstati u skupinu niskorizičnih, ali se određivanjem $SOFA$ u ovoj skupini bolesnici mogu dodatno podijeliti u one s umjerenim rizikom ($SOFA \geq 2$) i one s niskim rizikom ($SOFA 0 – 1$).



Slika 11. Shematski prikaz dvostupanjske stratifikacije bolesnika u skupine prema vjerojatnosti iminentnih nepovoljnih ishoda

Iznimno, u dobnoj skupini starijih od 80 godina drugi bi korak stratifikacije sukladno rezultatima našeg istraživanja bilo preciznije određivati pomoću $SIRS$ bodovnog sustava (Tablica 15). Prema tome, i u starijih od 80 godina bolesnici s $qSOFA \geq 2$ imaju visok rizik od skorog nepovoljnog ishoda. Potom se bolesnici s $qSOFA 0 – 1$ i $SIRS \geq 2$ mogu stratificirati u skupinu umjerenog rizika, a oni s $qSOFA 0 – 1$ i $SIRS 0 – 1$ u skupinu niskog rizika (Slika 12).



Slika 12. Shematski prikaz dvostupanjske stratifikacije bolesnika starijih od 80 godina u skupine prema vjerojatnosti skorih nepovoljnih ishoda

Autori dosadašnjih radova izrazili su nezadovoljstvo zbog nepostojanja jednog bodovnog sustava koji posjeduje i osjetljivost i specifičnost koji bi doveli do najpreciznijeg određivanja rizika od smrti u bolesnika sa sumnjom na sepsu (52). Samo je jednom prilikom dosad sugerirano da bi zajedničko korištenje dvaju bodovnih sustava (u ovom slučaju SIRS i SOFA) moglo povećati snagu diskriminacije rizika za smrtni ishod (72).

Smisao primjene bodovnih sustava za sepsu leži upravo u ranom prepoznavanju bolesnika s rizikom od smrti ili ranog pogoršavanja, a sve radi pomnijeg praćenja i što ranijeg početka liječenja. Idealno, prepoznavanje rizičnih bolesnika trebalo bi se moći dogoditi što ranije, čak i prije dolaska u bolnicu ili prije detaljne dijagnostičke obrade. Svaki od dosad definiranih bodovnih sustava validiran je, ali i kritiziran. Ne postoji jedinstven, definitivno najprecizniji bodovni sustav za procjenu rizičnih bolesnika. Prednosti i nedostaci svakog od SIRS, SOFA i qSOFA bodovnih sustava sumirani su u tablici 17.

Tablica 17. Sažetak prednosti i nedostataka SIRS, SOFA i qSOFA bodovnih sustava u određivanju prognoze bolesnika

	Prednosti	Nedostaci
SIRS	relativno jednostavan i brz izračun (potreban jednostavan laboratorij)	manje precizan od SOFA i qSOFA
SOFA	najbolje razlikuje visoko i niskorizične bolesnike uzima u obzir najširi spektar mogućih organskih disfunkcija	komplicirani izračun, potrebno više vremena potrebna opsežna dijagnostička obrada
qSOFA	vrlo brz izračun mogućnost primjene u izvanbolničkim uvjetima nije potreban laboratorij vrijednost ≥ 2 povezana s najvišom smrtnošću	vrijednost 0 – 1 ne stratificira bolesnike u niskorizične

SIRS je dugo bio jedini bodovni sustav, ne samo za detekciju septičnih bolesnika već i za predviđanje iminentnih nepovoljnih ishoda, uključujući smrt i potrebu za intenzivnim liječenjem. Upotreba SIRS kriterija za rano prepoznavanje bolesnika sa sepsom i njihov raniji početak liječenja nesumnjivo je dovela do smanjenja smrtnosti od sepse (73, 74). No, jedna od najvećih kritika SIRS bodovnog sustava temelji se na istraživanjima u kojima je osmina (75) do četvrtina (76) bolesnika s infekcijom i organskom disfunkcijom imala SIRS 0 – 1. U većini

istraživanja u kojima se uspoređuje prediktivna vrijednost bodovnih sustava za sepsu, uključujući i naše, SIRS zaostaje za SOFA i qSOFA, bilo u gruboj prediktivnosti ishoda, bilo u preciznosti razlikovanja bolesnika s visokim i niskim rizikom nepovoljnog ishoda. Tek je u nekoliko istraživanja SIRS podržan kao najvrjedniji bodovni sustav u predviđanju ishoda (55, 67, 77). Ipak, nije upitno da i SIRS posjeduje određenu prediktivnu vrijednost; što je veći broj kriterija ispunjen, veći je mortalitet (40, 76). Njegov je nedostatak prvenstveno u maloj razlici smrtnosti u bolesnika s vrijednosti ≥ 2 nasuprot onih s vrijednosti 0 – 1 (75), odnosno u niskoj specifičnosti (56, 75). U našem istraživanju bolesnici sa SIRS ≥ 2 imaju daleko manju vjerojatnost smrtnog i kompozitnog ishoda od onih koji ispunjavaju qSOFA ≥ 2 . Razlikovanje bolesnika visokog i niskog rizika u našim je rezultatima jasno prisutno kod dihotomiziranog SIRS bodovnog sustava (Tablice 5 i 6), samo što je ono manje precizno od razlikovanja nisko i visokorizičnih bolesnika pomoću SOFA bodovnog sustava.

SOFA bodovni sustav svakako uključuje detaljniju procjenu organske disfunkcije bolesnika u odnosu na SIRS i qSOFA. Međutim, nakon publikacije posljednjih definicija sepse 2016. godine (1) objavljena su mnoga mišljenja stručnjaka koji kritiziraju promjenu definicija, odstupanje od SIRS kriterija te prijedlog SOFA bodovnog sustava. Većina autora tih kritika nije vidjela potrebu za uvođenjem novih definicija uz ustaljene SIRS kriterije (42, 78). U kritikama je navedeno da je u vrijeme objave novih definicija sepse postojao tek neadekvatan broj kvalitetnih istraživanja kojima bi se podržala vrijednost novouvedenih SOFA i qSOFA bodovnih sustava (78). Specifične kritike SOFA i qSOFA bodovnih sustava uključivale su njihov razvoj i validaciju temeljenu na bolesnicima u JIL-u te nemogućnost generalizacije na bolesnike izvan JIL-a (43). Zamjerka SOFA bodovnom sustavu bilo je i to što je za njegov izračun potrebna opsežna dijagnostička obrada (uključujući određivanje plinova u arterijskoj krvi) te vremensko odgađanje procjene i početka liječenja bolesnika do trenutka u kojem je njihovo stanje teško narušeno i već je došlo do organske disfunkcije (42, 43, 79). Također, zbog složenosti potrebne obrade bolesnika za izračun očekivala se ograničena primjena u siromašnijim državama, u kojima je incidencija sepse najviša (43, 78, 69). No, u naknadno objavljenim istraživanjima opetovano se potvrđuje korist SOFA bodovnog sustava izvan odjela intenzivnog liječenja (59, 62, 64). Nekoliko studija iz nerazvijenih zemalja i zemalja u razvoju (uključujući Keniju, Indiju, Tajland i Indoneziju) jasno daje prednost SOFA bodovnom sustavu u odnosu na qSOFA i SIRS (51, 66, 80 – 82).

qSOFA bodovni sustav visoko je specifičan te lako i brzo primjenjiv. On je jedini stvoren u svrhu predviđanja nepovoljnih ishoda (18). Međutim, široko je kritiziran zbog svoje

niske osjetljivosti te se u literaturi upozorava kako bi drugim bodovnim sustavima, poglavito SIRS-u kao najstarijem i najustaljenijem u praksi, trebalo dati prednost pred qSOFA bodovnim sustavom u slučaju primjene samo jednog prognostičkog alata (83).

S obzirom na nepostojanje jednog idealnog i najpreciznijeg bodovnog sustava, postavlja se pitanje bi li poboljšanje SOFA-e ili stvaranje novog, boljeg bodovnog sustava dovelo do poboljšanja preciznosti predviđanja nepovoljnih ishoda. Međutim, edukatori upozoravaju na to da bi negativna strana novog sustava mogla biti to što će trebati dulje vrijeme se on široko prihvati i ustaliti u praksi (79).

Iako se u našem istraživanju radi o specifičnoj skupini bolesnika, ipak smatramo da prijedlog dvostupanjske procedure stratifikacije rizika premoštava nekoliko navedenih problema te predstavlja svojevrstan sustav incijalne procjene bolesnika s bakterijemijom. Pomoću qSOFA zbroja najbrže se mogu prepoznati najrizičniji bolesnici te se ne gubi vrijeme na široku obradu prije početka nužnog agresivnog liječenja ili nadzora nad bolesnikom. Kad je riječ o ostalim bolesnicima, uz dodatnu dijagnostičku obradu pomoću SOFA bodovnog sustava (ili SIRS za starije od 80 godina) oni se mogu dodatno stratificirati u umjereno i niskorizične za nepovoljni ishod, a prema tome se mogu uskladiti i odluke o liječenju.

Nedostaci su ovog istraživanja retrospektivan dizajn, uključivanje bolesnika iz samo jedne ustanove te dugo razdoblje uključivanja bolesnika. Međutim, radi se o tercijarnoj ustanovi kojoj gravitira velik broj bolesnika. Utjecaj liječenja na ishod bolesnika zapravo je smanjen zbog promatranja bolesnika iz iste ustanove. Pristup bolesnicima svakako je ujednačeniji unutar jedne ustanove nego što bi bio da je uključeno više njih. Smatramo da uključivanje bolesnika tijekom deset godina također nije znatno utjecalo na rezultate s obzirom na to da je priljev bolesnika tijekom godina bio ravnomjeran (Slika 4). Bolesnici su cijelo promatrano vrijeme liječeni u skladu s aktualnim smjernicama, a empirijski izbor antibiotika u cijeloj je kohorti bio visoko sukladan kasnijem nalazu antibiograma bakterija izoliranih u hemokulturama.

Prednosti su našeg istraživanja velik broj ispitanika te procjena ishoda bolesnika temeljem bodovnih sustava izračunanih kod prijema u bolnicu. Zbog velikog uzorka i potvrđene reproducibilnosti rezultati ovog istraživanja izravno su primjenjivi u praktičnoj kliničkoj situaciji. Predložena procjena rizika nepovoljnog ishoda može biti od pomoći u donošenju odluke o daljnjem postupanju s bolesnikom neposredno po prijemu u bolnicu.

Odabir ispitanika s dokazanom izvanbolničkom bakterijemijom istodobno je i prednost i nedostatak istraživanja. Pozitivna je strana što je kohorta jasno definirana te uključuje

bolesnike s infekcijom i dokazanom bakterijemijom, a isključuje bolničke infekcije. Negativna strana ovako stroge i uske definicije njezino je posljedično ograničenje na ukupan broj uključenih ispitanika.

7. ZAKLJUČAK

Zaključno se može reći da je među SIRS, SOFA i qSOFA bodovnim sustavima, qSOFA uz vrijednost ≥ 2 povezan s najvišom vjerojatnosti smrtnog ishoda i potrebom mjera intenzivnog liječenja među odraslim bolesnicima s izvanbolničkom bakterijemijom. Međutim, SOFA bodovni sustav najprecizniji je u razlikovanju bolesnika s visokim i niskim rizikom od smrtnog ishoda i predviđanju potrebe za mjerama intenzivnog liječenja. Svi promatrani bodovni sustavi zadržavaju prediktivnu vrijednost u svim dobnim skupinama odraslih bolesnika, no njihova je preciznost niža u bolesnika starijih od 80 godina.

S obzirom na to da ne postoji jedan jasno superioran bodovni sustav, iznosimo prijedlog dvostupanjske stratifikacije rizika najprije pomoću qSOFA, a potom SOFA bodovnog sustava. Kombinacijom tih dvaju bodovnih sustava u odraslih bolesnika s izvanbolnički stečenom bakterijemijom se u trenutku prijema u bolnicu precizno, brzo i jednostavno određuju bolesnici koji imaju visok, umjeren ili nizak rizik od smrti i potrebe za mjerama intenzivnog liječenja u sljedećih 35 dana bolničkog liječenja.

8. SAŽETAK

Uvod: Sepsa je životno ugrožavajuća disfunkcija organa koja nastaje kao posljedica disreguliranog odgovora na infekciju. SIRS, SOFA i qSOFA bodovni sustavi služe prepoznavanju sepse, no nije jasno koji od njih ima najveću prediktivnu vrijednost za smrtni ishod.

Cilj: Usporediti SIRS, SOFA i qSOFA bodovne sustave kao prediktore smrtnog ishoda.

Ispitanici i metode: U retrospektivno opservacijsko kohortno istraživanje uključeni su odrasli bolesnici s izvanbolnički stečenom bakterijemijom liječeni u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu od 2007. do 2016. Glavni promatrani ishod bio je smrt unutar prvih 35 dana hospitalizacije. Prediktivnost SIRS, SOFA i qSOFA bodovnih sustava dihotomiziranih kao $0-1$ i ≥ 2 uspoređena je kroz incidencije i relativne rizike grubih i prilagođenih predviđenih vjerojatnosti ishoda te kroz razliku incidencija dviju randomiziranih podskupina incijalne kohorte.

Rezultati: Uključeno je ukupno 1930 bolesnika, od kojih je 1221 (63.3 %) imalo SIRS ≥ 2 , 196 (10.2 %) qSOFA ≥ 2 te 1117 (57.9 %) SOFA ≥ 2 . Vjerojatnost smrtnog ishoda bila je viša za qSOFA ≥ 2 (26 %) nego za SOFA ≥ 2 (8.2 %) i SIRS ≥ 2 (6.7 %). U razlikovanju bolesnika s visokim i niskim rizikom smrti dihotomizirani SOFA (RR 11.4) imao je veću prediktivnost nego qSOFA (RR 9.6) i SIRS (RR 2.9).

Zaključak: qSOFA ≥ 2 povezan je s najvećom vjerojatnosti smrtnog ishoda, no dihotomizirani SOFA preciznije razlikuje bolesnike s visokim i niskim rizikom od smrtnog ishoda. Dvostupanjskom kombinacijom qSOFA i SOFA sustava može se postići preciznija procjena rizika za smrtni ishod nego za ijedan bodovni sustav zasebno. Ovim postupkom rizik od smrtnog ishoda bolesnika možemo odrediti kao visok (qSOFA ≥ 2), umjeren (qSOFA 0–1, SOFA ≥ 2) ili nizak (qSOFA 0–1, SOFA 0–1).

Ključne riječi: sepsa, bakterijemija, ishod, SIRS, SOFA, qSOFA

9. SAŽETAK NA ENGLLESKOM JEZIKU

Comparison of predictive value of qSOFA, SOFA score and SIRS criteria for mortality of adult patients with community-acquired bacteremia, Marija Kusulja, 2023

Summary

Introduction: Sepsis is a life-threatening disorder resulting from dysregulated response to infection. It is unclear which of the sepsis recognition scores (SIRS, SOFA, qSOFA) is the most precise in predicting mortality.

Goal: Comparison of SIRS, SOFA and qSOFA scores' predictive value for mortality.

Patients and methods: This retrospective observational cohort study included adult patients with community-acquired bacteremia treated in a single tertiary hospital from 2007 to 2016. Raw and adjusted probabilities of death at 35 days were compared for SIRS, SOFA and qSOFA scores dichotomized as ≥ 2 and 0–1.

Results: A total of 1930 patients were included: 1221 (63.3%) had SIRS ≥ 2 , 196 (10.2%) had qSOFA ≥ 2 and 1117 (57.9%) had SOFA ≥ 2 . Mortality was higher for qSOFA ≥ 2 (26%), than SOFA ≥ 2 (8.2%) and SIRS ≥ 2 (6.7%). Dichotomized SOFA excelled in differentiating patients with high and low risk of death (RR 11.4), compared to qSOFA (RR 9.6) and SIRS (RR 2.9).

Conclusion: qSOFA is associated with highest mortality, but SOFA most precisely differentiates between high and low risk of death. Consecutive use of qSOFA and SOFA can stratify patient risk of deathly outcome as high (qSOFA ≥ 2), intermediate (qSOFA 0–1, SOFA ≥ 2) or low (qSOFA 0–1, SOFA 0–1).

Keywords: sepsis, bacteremia, outcome, SIRS, SOFA, qSOFA

10. POPIS LITERATURE

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR i sur. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-72.
4. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicević Z. 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.
5. 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.
6. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625-31.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.
8. Rhee C, Klompas M. Sepsis trends: increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator? *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S89-S100.
9. Banerjee D, Levy MM. Sepsis Definitions. U: Ward, N., Levy, M, ur. Sepsis. *Respiratory Medicine* [Internet]. Cham: Humana Press; 2017. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48470-9_2
10. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(4):e8595.

11. 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.
12. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16045.
13. Bone RC. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. *Clin Chest Med.* 1996;17(2):175-81.
14. Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence.* 2016;7(3):248-51.
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D i sur; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
16. Czura CJ. "Merinoff symposium 2010: sepsis"-speaking with one voice. *Mol Med.* 2011;17(1-2):2-3.
17. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J i sur; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858-73.
18. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A i sur. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-74.
19. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J i sur. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(2):222-31.
20. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, Gigliotti E, Bell-Gordon C, Disbot M i sur. Reductions in Sepsis Mortality and Costs After Design and Implementation of a Nurse-Based Early Recognition and Response Program. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2015;41(11):483-91.
21. Gatewood MO, Wemple M, Greco S, Kritek PA, Durvasula R. A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department. *BMJ Qual Saf.* 2015;24(12):787-95.

22. Hayden GE, Tuuri RE, Scott R, Losek JD, Blackshaw AM, Schoenling AJ i sur. Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med.* 2016;34(1):1-9.
23. Cinel I, Dellinger RP. Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8(5):358-65.
24. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM.* 2001;94(10):521-6.
25. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, McKinley B, Sucher JF, Todd SR i sur. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma.* 2009;66(6):1539-47.
26. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP i sur. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1749-55.
27. Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. *Med J Aust.* 2016;204(2):73.
28. Friedman ND, Levit D, Taleb E, Marcus G, Michaeli L, Broide M i sur. Towards a Definition for Health Care-Associated Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(6):ofy116.
29. 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.
30. Fernandez J. Overview of immunodeficiency disorders. U: Merck Manual: Consumer Version [Internet]; 2021 – [ažurirano 27.5.2021.; pristupljeno 28.2.2023.]. Dostupno na: <https://www.merckmanuals.com/home/immune-disorders/immunodeficiency-disorders/overview-of-immunodeficiency-disorders>
31. Fischer A. Primary Immune Deficiency Diseases. U: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine* [Internet]. 20 izd. McGraw Hill; 2018 - [pristupljeno 28.3.2023.]. Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=181950913>.
32. Krensky AM, Azzi JR, Hafler DA. Immunosuppressants and Tolerogens. U: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, ur. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 13 izd. McGraw Hill; 2017. – [pristupljeno 28.3.2023.].

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=172480027>

33. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM i sur. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415.

34. Terrones-Campos C, Ledergerber B, Specht L, Vogelius IR, Helleberg M, Lundgren J. Risk of Bacterial, Viral, and Fungal Infections in Patients With Solid Malignant Tumors Treated With Curative Intent Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2022;7(6):100950.

35. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410-7.

36. Gibson RL, Comer PB, Beckham RW, McGraw CP. Actual tracheal oxygen concentrations with commonly used oxygen equipment. *Anesthesiology*. 1976;44(1):71-3.

37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.

38. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.

39. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM i sur. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-800.

40. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM i sur. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):421-7.

41. Newcombe R.G. Confidence intervals for proportions and related measures of effect size. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor&Francis Group; 2013. Str.132-138.

42. Cortés-Puch I, Hartog CS. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(1):16-8.

43. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Hardcastle TC, Rello J, Watkins RR i sur. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg.* 2018;13:6.
44. Henning DJ, Puskarich MA, Self WH, Howell MD, Donnino MW, Yealy DM i sur. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions. *Ann Emerg Med.* 2017;70(4):544-552.e5.
45. Fernandes S, Wyawahare M. Utility of quick sepsis-related organ failure assessment (qSOFA) score to predict outcomes in out-of-ICU patients with suspected infections. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(7):3251-3255.
46. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018;153(3):646-655.
47. Kim M, Ahn S, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Lee YS i sur. Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1557-1562.
48. Abdullah SMOB, Sørensen RH, Nielsen FE. Prognostic Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS for Mortality Among Emergency Department Patients with Infections. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2763-2775.
49. Oduncu AF, Kıyan GS, Yalçınlı S. Comparison of qSOFA, SIRS, and NEWS scoring systems for diagnosis, mortality, and morbidity of sepsis in emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021;48:54-59.
50. Ruan H, Ke D, Liao D. Prognostic Accuracy of qSOFA and SIRS for Mortality in the Emergency Department: A Meta-Analysis and Systematic Review of Prospective Studies. *Emerg Med Int.* 2022;2022:1802707.
51. Pairattanakorn P, Angkasekwinai N, Sirijatuphat R, Wangchinda W, Tancharoen L, Thamlikitkul V. Diagnostic and Prognostic Utility Compared Among Different Sepsis Scoring Systems in Adult Patients With Sepsis in Thailand: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020;8(1):ofaa573.
52. Wang C, Xu R, Zeng Y, Zhao Y, Hu X. A comparison of qSOFA, SIRS and NEWS in predicting the accuracy of mortality in patients with suspected sepsis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266755.

53. Finkelsztein EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K i sur. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care*. 2017;21(1):73.
54. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A i sur; French Society of Emergency Medicine Collaborators Group. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 2017;317(3):301-308.
55. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO i sur. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):56.
56. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26(1):56.
57. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1123-1129.
58. Nakayama I, Izawa J, Mouri H, Kitamura T, Shiotsuka J. Mortality and detailed characteristics of pre-ICU qSOFA-negative patients with suspected sepsis: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):44.
59. Garbero RF, Simões AA, Martins GA, Cruz LVD, von Zuben VGM. SOFA and qSOFA at admission to the emergency department: Diagnostic sensitivity and relation with prognosis in patients with suspected infection. *Turk J Emerg Med*. 2019;19(3):106-110.
60. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247.
61. Probst L, Schalk E, Liebrechts T, Zeremski V, Tzalavras A, von Bergwelt-Baildon M i sur; Working Party on Intensive Care Medicine in Hematologic and Oncologic Patients (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Prognostic

accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care*. 2019;7:41.

62. Kilinc Toker A, Kose S, Turken M. Comparison of SOFA Score, SIRS, qSOFA, and qSOFA + L Criteria in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis. *Eurasian J Med*. 2021;53(1):40-47.

63. Costa RT, Nassar AP Jr, Caruso P. Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection. *J Crit Care*. 2018;45:52-57.

64. Gaini S, Relster MM, Pedersen C, Johansen IS. Prediction of 28-days mortality with sequential organ failure assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) - A retrospective study of medical patients with acute infectious disease. *Int J Infect Dis*. 2019;78:1-7.

65. 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. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222563.

66. Bhattacharya PK, V SM, Jamil M, Barman B, Marak PS. Comparison of Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sequential Organ Failure Assessment, and Quick Sequential Organ Failure Assessment Scores to predict Mortality in Sepsis. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(8):11-12.

67. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R *i sur*; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300.

68. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D *i sur*; Hellenic Sepsis Study Group. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(2):104-109.

69. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H *i sur*. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.

70. Madrazo M, López-Cruz I, Zaragoza R, Piles L, Eiros JM, Alberola J i sur. Prognostic accuracy of Quick SOFA in older adults hospitalised with community acquired urinary tract infection. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14620.
71. Ishikawa Y, Fukushima H, Tanaka H, Yoshida S, Yokoyama M, Matsuoka Y i sur. Prognostic Accuracy of the qSOFA Score for In-Hospital Mortality in Elderly Patients with Obstructive Acute Pyelonephritis: A Multi-Institutional Study. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2277.
72. Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE, Maile MD, Sigakis MJG, Schwann TA. A Comparison of Sepsis-2 (Systemic Inflammatory Response Syndrome Based) to Sepsis-3 (Sequential Organ Failure Assessment Based) Definitions-A Multicenter Retrospective Study. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1258-1264.
73. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R i sur. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015;43(1):3-12.
74. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D i sur. 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.
75. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311(13):1308-16.
76. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest.* 2017;151(3):586-596.
77. Tugul S, Carron PN, Yersin B, Calandra T, Dami F. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25(1):108.
78. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA.* 2016;315(8):757-9.

79. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016;149(5):1117-8.

80. Said MA, Wangari-Waweru S, Mung'ayi V, Shah R. Comparison of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Quick SOFA Scores in Predicting in-Hospital Mortality among Adult Critical Care Patients with Suspected Infection. *Int J Crit Care Emerg Med*. 2019;5:084.

81. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *J Crit Care*. 2018;44:156-160.

82. Maskoen TT, Philip LS, Fuadi II. The accuracy of SIRS criteria, qSOFA, and SOFA for mortality suspected sepsis patient admitted to the Intensive Care Unit Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, January-December 2017. *Crit Care Shock*. 2019;22:41-49.

83. Andaluz D, Ferrer R. SIRS, qSOFA, and organ failure for assessing sepsis at the emergency department. *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1459-1462.

11. ŽIVOTOPIS

Marija Kusulja rođena je 1991. u Zagrebu. Nakon dvojezičnog programa IV. gimnazije, studirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomski rad „Uloga dekompresijske kranijektomije u liječenju malignog edema mozga uzrokovanog herpes simpleks virusom” izradila je 2015. pod mentorstvom Marije Santini.

Nakon studija radila je u Školi za medicinske sestre Vrapče te Nastavnom zavodu za hitnu medicinu Grada Zagreba. Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo” na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2016., a specijalizaciju iz infektologije u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu započela je 2017.

Od 2017. članica je Hrvatskog društva za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora, a od 2019. i upravnog odbora Sekcije mladih istog društva. Od 2018. članica je Europskog društva kliničke mikrobiologije i infektologije, u sklopu čije je organizacije prisustvovala na više međunarodnih kongresa i edukacija. Od 2021. predaje Temelje liječničkog umijeća kao vanjska suradnica Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Od 2022. članica je uredničkog odbora Infektološkog glasnika te izvršnog odbora podružnice Klinike za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” Hrvatskog liječničkog sindikata.

Osim medicinom, cijeli život se bavi ritmičkom gimnastikom – ispočetka kao natjecateljica, a potom od 2012. kao nacionalna sutkinja registrirana pri Hrvatskom Gimnastičkom Savezu.

Sretno je udana te majka prekrasne djevojčice.