



**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΜΠΡΑΞΗ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ Α΄ ΤΕΙ
ΑΘΗΝΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

**«ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΣΤΗ ΣΗΨΗ»**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΑΛΜΠΑΝΗ

ΑΘΗΝΑ 2013

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή

Εξεταστική Επιτροπή

- Κοτανίδου Αναστασία
- Μαρβάκη Χριστίνα
- Νέστωρ Αθανασία

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ... .., συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ..... με τίτλο.....είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Κοτανίδου Αναστασία , Επιβλέπουσα (Υπογραφή) _____
- Μαρβάκη Χριστίνα , (Υπογραφή) _____
- Νέστωρ Αθανασία, (Υπογραφή) _____

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 . Η ΣΗΨΗ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1.1 ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....	8
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ.....	10

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ.....	13
2.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ.....	13
2.3 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ.....	14
2.4 ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ.....	15
2.5 C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΙΝΗ.....	17
2.6 ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ.....	20
2.7 ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ.....	21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

3.1 ΟΙ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΣΤΟ ΧΩΡΟ ΤΩΝ ΜΕΘ.....	24
3.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ.....	25
3.3 ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΡΑΧΕ.....	27
3.4 ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΡΑΧΕ II.....	27
3.5 ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ SOFA.....	30

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΥΠΟΘΕΣΗ	33
2.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	33
3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	34
4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	36
5.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	38
6.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	42
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	43
ABSTRACT.....	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	45
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	54

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση αυτής της εργασίας δέχθηκα την συμπαράσταση και την υποστήριξη πολλών ανθρώπων και θέλω να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την σημαντική βοήθεια τους.

Θέλω ξεχωριστά να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Α. Κοτανίδου για την τιμή που μου επιφύλαξε αναλαμβάνοντας ως επιβλέπουσα καθηγήτρια στην διπλωματική μου εργασία, στην επιστημονική της καθοδήγηση καθώς και στη συμβολή της στην συγγραφή και ολοκλήρωση αυτής.

Θέλω να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Χ. Μαρβάκη όχι μόνο για την ευκαιρία που μου έδωσε με το μεταπτυχιακό πρόγραμμα, αλλά και για τις γνώσεις που μου μετέδωσε και την αγάπη και το πάθος που μου ενέπνευσε για το νοσηλευτικό λειτούργημα.

Θέλω να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Α. Νέστωρ που με τίμησε με τη συμμετοχή της στην τριμελή επιτροπή.

Θέλω να ευχαριστήσω θερμά την επιμελήτρια Α΄ της ΜΕΘ του νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» κ. Ζ. Μάστορα για την άριστη συνεργασία που είχαμε, τις εύλογες παρατηρήσεις και διευκρινίσεις της κατά τη συλλογή των δεδομένων καθώς και τη συνεχή συμβολή της.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στο Νοσηλευτικό και Ιατρικό Προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» για τη σπουδαία συνεργασία και την άριστη επικοινωνία που είχαμε καθ όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένεια μου για την αδιάκοπη ενθάρρυνση και υποστήριξη για να φτάσω στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας αλλά και την αγάπη και την εμπιστοσύνη που μου δείχνουν σε όλους τους τομείς.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σήψη είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες θνησιμότητας στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) παγκοσμίως. Η πρώιμη διάγνωση είναι πολύ σημαντική, καθώς κάθε ώρα καθυστέρησης της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας, αντιστοιχεί σε ποσοστό αύξησης της θνησιμότητας από 5% έως 10%. Η διάγνωση δεν είναι πάντα εύκολη, ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, διότι πολλές φορές απουσιάζει η συμπτωματολογία, οι μικροβιολογικές καλλιέργειες είναι συχνά αρνητικές, λόγω της προηγούμενης ή ταυτόχρονης αντιβιοτικής θεραπείας, και είναι δύσκολο να ερμηνευθεί η σήψη.¹

Για την υποβοήθηση της πρώιμης διάγνωσης και συνεπώς, πρώιμης έναρξης της κατάλληλης θεραπείας, έχουν προταθεί και μελετηθεί πολλοί βιοδείκτες. Επίσης, σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους, είναι χρήσιμοι για την καθοδήγηση της αντιβιοτικής θεραπείας. Άλλες πιθανές χρήσεις των βιοδεικτών είναι η αξιολόγηση της πορείας της θεραπευτικής αγωγής, η διαφοροποίηση των Gram-θετικών από τους Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς σε περίπτωση σηψαιμίας, η πιθανή πρόβλεψη επιπλοκών της σήψης και η διαπίστωση δυσλειτουργίας οργάνων.^{2,3}

Μεταξύ των βιοδεικτών, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η προκαλσιτονίνη (PCT), έχει αποδειχτεί ότι είναι χρήσιμοι βιοδείκτες για τη διάγνωση της λοίμωξης, καθώς και την πιθανή πρώιμη διάγνωσή της, και την παρακολούθηση της ανταπόκρισής της σε αντιβιοτική αγωγή.^{4,5} Επίσης, ο αριθμός των λευκοκυττάρων (WBC) είναι ένας σημαντικός βιοδείκτης για τη διάγνωση της σήψης, καθώς αποτελεί ένα από τα τέσσερα κριτήρια για την εκδήλωση του SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome).

Εκτός από τη χρήση των βιοδεικτών, στη διάγνωση και την πρόγνωση της σήψης αναπτύχθηκαν πολλές κλίμακες που αξιολογούν τη βαρύτητα της νόσου, εκτιμούν τους παράγοντες κινδύνου της θνησιμότητας και μπορούν να προβλέψουν την έκβαση της νόσου του βαρέως πάσχοντα που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ.

Οι κλίμακες APACHE II και SOFA είναι δύο από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης βαρύτητας νόσου, αν και είχαν αρχικά σχεδιαστεί για να ταξινομήσουν και να ποσοτικοποιήσουν το βαθμό της ανεπάρκειας των οργάνων, παρά την πρόγνωση της έκβασης του ασθενή. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει μια σαφή σχέση μεταξύ της δυσλειτουργίας οργάνων και της θνησιμότητας.^{6,7,8,9} Παρά το γεγονός ότι έχουν προταθεί νεότερες εκδόσεις του το APACHE II ¹⁰, το αρχικό μοντέλο APACHE II είναι ακόμα το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα αξιολόγησης της βαρύτητας σε πολλές ΜΕΘ παγκόσμια για τον έλεγχο της κατάστασης των ασθενών. Η APACHE II βασίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ, ενώ το σύστημα βαθμολόγησης SOFA λαμβάνει υπόψη όλη την χρονική πορεία της κατάστασης του ασθενούς με σοβαρή σήψη κατά τη διάρκεια της παραμονής του στη ΜΕΘ.¹¹

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο ρόλος των βιοδεικτών C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), προκαλσιτονίνη (PCT), λευκά αιμοσφαίρια (WBC), καθώς και των κλιμάκων βαρύτητας SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) και APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ως προγνωστικοί δείκτες στη σήψη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 . Η ΣΗΨΗ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1.1 ΣΗΨΗ –ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Το 1991, η Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία (American College of Chest Physicians- ACCP) και η Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine-SCCM) συγκάλεσε διάσκεψη για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που είχαν προκύψει από τη χρήση των ορισμών της βακτηριαιμίας, της σηψαιμίας, της σήψης, του σηπτικού σοκ, καθώς είχαν χρησιμοποιηθεί σχεδόν εναλλακτικά, και το γεγονός αυτό προκάλεσε σύγχυση και ασαφή κατανόηση της σήψης και των συνοδών συνδρόμων της. Τα μέλη της διάσκεψης συμφώνησαν ομόφωνα σε ένα νέο σύνολο ακριβέστερων ορισμών που θα εφαρμόζονταν άμεσα σε ασθενείς σε όλα τα στάδια της σήψης (βακτηριαιμία, λοίμωξη, SIRS, σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτικό shock και σύνδρομο πολλαπλής δυσλειτουργίας οργάνων -MODS). Ο σκοπός ήταν η εύρεση περισσότερων δόκιμων και εύχρηστων ορισμών που θα βοηθούσαν στην καλύτερη ομαδοποίηση και ταξινόμηση των σηπτικών ασθενών.^{12,13}

Οι παρακάτω ορισμοί της σήψης και των συνοδών συνδρόμων είναι μέχρι σήμερα αποδεκτοί από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα.

Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης Σ.Σ.Φ.Α.- SIRS (Systemic inflammatory response syndrome)

Το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, αποτελεί την απάντηση των μηχανισμών άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού σε διάφορους παράγοντες, που δρουν τοπικά ή συστηματικά και όχι απαραίτητα λοιμώδους αιτιολογίας (πχ. τραύμα, οξεία παγκρεατίτιδα, εισρόφηση, έγκαυμα, άσηπτη φλεγμονή). Εκδηλώνεται με την παρουσία δύο ή περισσότερων από τα παρακάτω:

1. θερμοκρασία σώματος $> 38^{\circ} \text{C}$ ή $< 36^{\circ} \text{C}$
2. καρδιακή συχνότητα $> 90/ 1'$
3. αναπνευστική συχνότητα $> 20/ 1'$ ή $\text{PCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
4. λευκά αιμοσφαίρια $> 12000/\text{mm}^3$ ή $< 4000/ \text{mm}^3$ ή άωρες μορφές $> 10\%$.

Βακτηραιμία

Ορίζεται ως η παρουσία ζώντων μικροοργανισμών στο αίμα.

Λοίμωξη

Είναι η φλεγμονώδης απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού , που οφείλεται στην παρουσία κάποιου μικροοργανισμού.

Απλή Σήψη

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση του ανθρώπινου οργανισμού (Σ.Σ.Φ.Α.), που συνοδεύεται πάντα από κλινικά ή εργαστηριακά τεκμηριωμένη λοίμωξη.

Σοβαρή Σήψη

Ορίζεται η σήψη που συνοδεύεται από δυσλειτουργία ενός οργάνου, συστολική αρτηριακή υπόταση (<90 mmHg) ή από διαταραχή στη μικροκυκλοφορία, δηλαδή συστηματική εκδήλωση της ιστικής περιφερικής υποάρδρευσης, όπως ολιγουρία (οξεία νεφρική ανεπάρκεια-ποσότητα αποβαλλόμενων ούρων < 0.5ml /ώρα/Kg βάρους σώματος, εντός των τελευταίων δύο ωρών εφόσον έχει αποκατασταθεί ο ενδοαγγειακός όγκος υγρών του ασθενούς), γαλακτική οξέωση, οξεία μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, οξεία διαταραχή πήξης (αιμοπετάλια <100.000 mm³ ή INR>1.5) κ.λπ.

Ένα από τα βασικά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθεί όταν ένας ασθενής με σήψη νοσηλεύεται στη ΜΕΘ, είναι αν ο ασθενής έχει πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή σήψη. Η διάκριση αυτή είναι απαραίτητη στη διαφορική διάγνωση και συνεπώς στην επιλογή της θεραπευτικής αγωγής.

Πρωτοπαθή σήψη θεωρείται πως έχει ένας ασθενής, όταν είναι ήδη σηπτικός κατά την εισαγωγή του στη ΜΕΘ.

Δευτεροπαθή σήψη θεωρείται πως έχει ένας ασθενής, όταν εισάγεται στη ΜΕΘ για άλλη αιτία (π.χ. κρανιοεγκεφαλική κάκωση) και κατά την παραμονή του στη ΜΕΘ εκδηλώνει σήψη.

Σηπτική καταπληξία

Ως σηπτική καταπληξία ορίζεται η σοβαρή σήψη που συνοδεύεται από:

- συστολική αρτηριακή υπόταση (< 90 mmHg) η οποία δεν απαντά στην ενδοφλέβια χορήγηση 1000 ml φυσιολογικού ορού σε μισή ώρα και για την αντιμετώπιση της απαιτείται η χορήγηση ινότροπων/αγγειοδραστικών φαρμάκων και
- εκδηλώσεις περιφερικής ιστικής υποάρδευσης .

Σύνδρομο Πολλαπλής Οργανικής Δυσλειτουργίας (Multiple Organ Dysfunction Syndrome –MODS)

Ορίζεται η δυσλειτουργία δύο ή περισσότερων οργάνων σε βαρέως πάσχοντα ασθενή, που για την διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού είναι απαραίτητη η ιατρική παρέμβαση. Εμφανίζεται περίπου στο 30% των ασθενών με σήψη, και επίσης μπορεί να συναντάται σε ασθενείς με τραύμα, με οξεία παγκρεατίτιδα, σε εγκαυματίες και σε πάσχοντες από άλλες ασθένειες, όπως συστηματικές αγγειίτιδες.¹⁴

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Μετά τον καθορισμό της ορολογίας και την αποδοχή της από την ιατρική κοινότητα, πολλές μελέτες διενεργήθηκαν παγκοσμίως, για την καταγραφή και τη μελέτη των παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών της σήψης. Η επίπτωση της σήψης έχει αυξηθεί πάνω από 135% στο διάστημα των τελευταίων 10 ετών και συνεχίζει να αυξάνεται. Μία από τις αιτίες της αύξησης της σήψης είναι η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά.^{15,16}

Μεγάλη επιδημιολογική μελέτη των Martin et al στην Αμερική ανέλυσε στοιχεία 750.000.000 νοσηλειών από το 1979 έως το 2000. Παρατηρήθηκε αύξηση των σηπτικών ασθενών με ποσοστό 13,7% ανά έτος (από 164.072 σηπτικούς ασθενείς το 1979 σε 659.935 το 2000). Η ίδια μελέτη ανέδειξε ότι η ανεπάρκεια οργάνων είχε μεγάλη επίδραση στη θνητότητα των σηπτικών ασθενών.

Η θνητότητα έφτασε το 70% σε ασθενείς με τρία ή περισσότερα όργανα σε ανεπάρκεια, ενώ στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ανεπάρκεια οργάνων η θνητότητα ήταν 15%.¹⁷

Πάνω από 750.000 νέες περιπτώσεις καταγράφονται ετησίως στην Αμερική (περίπου 2.4 – 3 / 1000 άτομα πληθυσμού / ετησίως με αυξητική τάση 1.5% το χρόνο), γεγονός που τοποθετεί τη σήψη ανάμεσα στις δέκα κυριότερες αιτίες θανάτου στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας με ποσοστό θνητότητας από 30 έως 50%.

Το σηπτικό σύνδρομο είναι υπεύθυνο για το 1/5 του συνόλου των θανάτων στους χειρουργημένους ασθενείς. Είναι 50 φορές πιο θανατηφόρο από τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, 10 φορές πιο επικίνδυνο από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και 5 φορές χειρότερο στην πρόγνωση από το ΑΕΕ (Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο).^{15,18,19}

Επιδημιολογική μελέτη της βαριάς σήψης που αφορούσε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες του πληθυσμού, έδειξε ότι το ποσοστό προσβολής στα παιδιά ήταν 0.2% (θνητότητα 10%) , ενώ σε άτομα άνω των 85 ετών, το ποσοστό προσβολής ανερχόταν σε 26.2% (θνητότητα 38.4%). Συνεπώς, η θνητότητα σε ασθενείς με σήψη αυξάνεται όσο αυξάνει η ηλικία. Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία, οι Angus et al υπολόγισαν πως το ετήσιο κόστος ανερχόταν σε 22.100\$ ανά ασθενή, επιβαρύνοντας έτσι τον ετήσιο προϋπολογισμό κατά σχεδόν 17 δις δολάρια.¹⁸

Στην μελέτη τους, οι Padkin et al ανέλυσαν στοιχεία από 56.673 νοσηλείες ασθενών μέσης ηλικίας 65 ετών, σε συνολικά 91 ΜΕΘ της Αγγλίας, της Ουαλίας και της Β. Ιρλανδίας από το 1995 έως το 2000. Περίπου το 30% των ασθενών (15.362 νοσηλείες) εμφάνισαν σοβαρή σήψη στις πρώτες 24 ώρες νοσηλείας τους. Από αυτούς, οι περισσότεροι ασθενείς (65,2%) παρουσίασαν ανεπάρκεια σε δύο ή τρία οργανικά συστήματα, με επικρατέστερα το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. Το ποσοστό θνησιμότητας των συγκεκριμένων ασθενών υπολογίστηκε σε 47,3% (7.119 ασθενείς απεβίωσαν ενώ νοσηλεύονταν στις ΜΕΘ).²⁰

Η Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης, στην οποία εντάχθηκαν πολλές κλινικές και ΜΕΘ της χώρας, δημιουργήθηκε το 2006 με σκοπό την καταγραφή και μελέτη ασθενών με σηπτικό σύνδρομο. Με βάση την ανάλυση των στοιχείων μέχρι το 2008 στη χώρα μας, αναφέρθηκε ότι στις Παθολογικές και Χειρουργικές κλινικές η θνητότητα ασθενών με βαριά σήψη κυμάνθηκε περίπου στο 33% και αυτών με σηπτική καταπληξία στο 65%. Στις ΜΕΘ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 34% και 49%.

Σε νεότερη ανάλυση που έγινε το 2011, τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας στα τμήματα σε ασθενείς με βαριά σήψη ανέρχονταν στο 35,3% και με σηπτική καταπληξία στο 67,2%. Παράλληλα, τα αντίστοιχα ποσοστά στις ΜΕΘ ήταν 37% και 49.2%.^{21,22}

Η θνησιμότητα υπολογίστηκε πάνω από 50% στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία στη ΜΕΘ, παρά την εξειδίκευση του προσωπικού, τις τεχνολογικές εξελίξεις και την βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής.²³

Η υψηλή θνητότητα και η συνεχής αύξηση της θνησιμότητας σε συνδυασμό με το μεγάλο κόστος των υπηρεσιών υγείας που συνεπάγεται η σήψη, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και επιτυχή αντιμετώπιση.

Λόγω της ανάγκης αυτής, δημιουργήθηκε μια επιτροπή που εκπροσωπείται από πολλούς διεθνείς επιστημονικούς οργανισμούς και είναι γνωστή ως « Surviving Sepsis Campaign – SSC ». Στόχος της είναι η σωστή και ταχύτερη αντιμετώπιση του σηπτικού συνδρόμου. Η επιτροπή αυτή εκδίδει τις κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της σήψης ή/και της σηπτικής καταπληξίας, τις οποίες ενημερώνει τακτικά. Η τελευταία ενημέρωση των οδηγιών έγινε το 2012 και ήταν μια αναθεωρημένη επανάλυση των τελευταίων οδηγιών του 2008. Ανάμεσα στα διαγνωστικά κριτήρια, γίνεται αναφορά και στους βιοδείκτες.²⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

2.1 Ορισμός βιοδείκτη

Ο όρος βιοδείκτης χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1989 ως όρος του Medical Subject Heading (MeSH) και ο ορισμός του οριοθετήθηκε στη συνέχεια από την ομάδα εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH-National Institute of Health).

Σύμφωνα με NIH, βιοδείκτης είναι ένα βιολογικό χαρακτηριστικό που μπορεί να μετρηθεί εργαστηριακά και να αποτελέσει ποσοτικό δείκτη μίας φυσιολογικής ή παθολογικής διεργασίας ή (να αποτελέσει) δείκτη φαρμακολογικής απάντησης σε θεραπευτική παρέμβαση.^{25,26}

Με άλλα λόγια, ένας βιοδείκτης χρησιμοποιείται για να δείξει την ανταπόκριση, αποτελεσματική ή όχι, ενός ανθρώπινου οργανισμού σε μια θεραπεία, μια ασθένεια ή κατάσταση. Επίσης, ονομάζεται και μοριακός δείκτης.

Ο ιδανικός βιολογικός δείκτης έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Υψηλή ευαισθησία και πρώιμη εμφάνιση
- Εύκολη ανίχνευση στο αίμα ή στα ούρα
- Υψηλή ειδικότητα για τη βλάβη του συγκεκριμένου οργάνου
- Προγνωστικό χαρακτήρα
- Ικανότητα για ποσοτικοποίηση της βλάβης και της βαρύτητας αυτής, απουσία των τυπικών κλινικών σημείων
- Ικανότητα για ένδειξη έναρξης θεραπείας (theragnostics)
- Καταλληλότητα για την παρακολούθηση μίας κατάστασης.

2.2 Διαγνωστική αξιοπιστία βιοδεικτών

Οι διαγνωστικοί έλεγχοι αναφέρονται συνήθως σε μεταβλητές, ομαδοποιημένες ή συνεχείς. Γενικά οι διαγνωστικοί έλεγχοι μπορεί να εκτιμηθούν με την ευαισθησία, την ειδικότητα, τη θετική προγνωστική αξία, την

αρνητική προγνωστική αξία και την ανάλυση καμπύλης χαρακτηριστικών (receiver operating characteristic curve- ROC).

Η ειδικότητα ενός βιοδείκτη, η έλλειψη δηλαδή διασταυρούμενης δραστηριότητας με άλλους που δεν εκφράζουν βλάβη οργάνου, πρέπει όχι μόνο να είναι υψηλή αλλά και να μην χρειάζεται την ταυτόχρονη εκτέλεση άλλων ακριβότερων ή αιματηρών διαγνωστικών ή θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η ευαισθησία και η γνώση της μετρούμενης στάθμης του βιοδείκτη παίζει σημαντικό ρόλο, ιδιαίτερα όσον αφορά την πρώιμη διαπίστωση της διάγνωσης.

Οι βιοδείκτες αποτελούν βασικά εργαλεία του κλινικού ιατρού και του ερευνητή, τα οποία παρέχουν σημαντικές πληροφορίες ειδικά όταν συνδυάζονται με τα κλασσικά κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα.

2.3 Βιοδείκτες στη σήψη

Η διάγνωση του σηπτικού συνδρόμου στηρίζεται στην κλινικοεργαστηριακή εικόνα. Για την πρώιμη διάγνωση, αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με σήψη, ολοένα και αναζητούνται ειδικοί και ευαίσθητοι δείκτες. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την κλινική χρησιμότητα σχεδόν 200 βιοδεικτών που σχετίζονται με την σήψη, άλλα πολλοί από αυτούς δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, διότι παρουσιάζουν έλλειψη ευαισθησίας και ειδικότητας. Ένας βιοδείκτης θα πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμος και μετρήσιμος, με χαμηλό κόστος, με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία και να ποσοτικοποιεί τη σοβαρότητα της σήψης όταν απουσιάζουν τα κλινικά συμπτώματα για τη διάγνωσή της.²⁷

Στη σήψη οι βιοδείκτες κατέχουν σημαντική θέση, καθώς μπορούν να υποδείξουν την παρουσία ή την απουσία ή τη σοβαρότητα αυτής. Ακόμη, μπορούν να δώσουν πληροφορίες για το αν η λοίμωξη οφείλεται σε ιούς, βακτήρια ή μύκητες καθώς και να διακρίνουν τη συστηματική σήψη από την τοπική λοίμωξη.²⁸

Μεταξύ αυτών, η προκαλσιτονίνη και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι οι πιο συχνά αναφερόμενοι βιοδείκτες σχετιζόμενοι με την σήψη. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος των βιοδεικτών στην παρακολούθηση των σηπτικών ασθενών, παραμένει απροσδιόριστος.²⁴

2.4 Προκαλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι μια ορμόνη, της οποίας η δράση γνωστοποιήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του '60. Εκκρίνεται από τα C-κύτταρα του θυρεοειδούς αδένου και σκοπός της είναι η μείωση των αυξημένων επιπέδων ασβεστίου στο πλάσμα.²⁹

Στα μέσα της επόμενης δεκαετίας, εκφράστηκε η άποψη ότι η καλσιτονίνη προέρχεται από μια μεγαλύτερη πρόδρομη πρωτεΐνη, την προκαλσιτονίνη, όμως χρειάστηκαν σχεδόν 20 χρόνια για τη συσχέτιση της με σοβαρές συστηματικές βακτηριακές λοιμώξεις.³⁰ Λίγα χρόνια αργότερα χρησιμοποιήθηκε το πεπτίδιο αυτό για την αναγνώριση των σηπτικών ασθενών καθώς και για την αιτιολογία της διαφορική τους διάγνωσης.³¹

Η προκαλσιτονίνη είναι ένα πεπτίδιο μεγάλου μοριακού βάρους με 116 αμινοξέα και αποτελείται από τρία μικρότερα, τα οποία ανευρίσκονται στον ορό φυσιολογικών ατόμων. Το κεντρικό μέρος της προκαλσιτονίνης, αποτελούμενο από 33 αμινοξέα, μετατρέπεται τελικά στην ενεργό μορφή της καλσιτονίνης.³²

Σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα είναι <0,1 ng/mL. Σε βακτηριακές καθώς και σε μυκητιασικές λοιμώξεις, οι τιμές της προκαλσιτονίνης ανευρίσκονται αυξημένες και ο βαθμός των τιμών της εξαρτάται από τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Τα αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης έχουν αποδείξει ότι συνδέονται στενά με συστηματικές βακτηριακές λοιμώξεις.³³

Έτσι, σε σηπτικούς ασθενείς, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μπορεί να αυξηθούν 5.000–10.000 φορές, ενώ τα επίπεδα της καλσιτονίνης παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά όρια.³⁰

Σε αντίθεση με το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της καλσιτονίνης, που είναι 10 λεπτά, ο χρόνος ημίσειας ζωής της προκαλσιτονίνης είναι περίπου 24 ώρες.^{34,35}

Η προκαλσιτονίνη έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία (85%) και ειδικότητα (91%) για την επισήμανση των ασθενών με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που οφείλεται σε σήψη, συγκρινόμενη με τους υπόλοιπους βιοδείκτες.

Τα τελευταία χρόνια νέες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί επιβεβαιώνουν ότι η προκαλσιτονίνη εκτός από την πρώιμη διάγνωση της σήψης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον καθημερινό έλεγχο της εξέλιξης και γενικότερα της πορείας της λοίμωξης, καθώς και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής θεραπείας.^{36,37,38,39,40,41,42}

Ιδιαίτερα, χαρακτηρίστηκε ως ένας δυναμικός δείκτης για τον έλεγχο της αντιβιοτικής διαχείρισης, και κατ'έπείταση για τη μείωση της χρήσης ακατάλληλων αντιμικροβιακών φαρμάκων.⁴³

Αυξημένες συγκεντρώσεις προκαλσιτονίνης σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ φάνηκε να συσχετίζονται σημαντικά με την υψηλότερη θνησιμότητα.⁴⁴

Άλλες πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι δυναμικές μεταβολές της PCT θα μπορούσαν να την καθορίσουν ως προγνωστικό βιοδείκτη της έκβασης ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock.^{45,46}

Επίσης, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης έχουν αναφερθεί ότι είναι ο πιο χρήσιμος βιοδείκτης για την πρόγνωση της σήψης και της λοίμωξης μετά από χειρουργική επέμβαση.^{47,48,49}

Συνεπώς, η προκαλσιτονίνη φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός, αλλά και ως αξιόλογος θεραπευτικός δείκτης, υπό την έννοια ότι είναι σε θέση να δώσει απάντηση στο κρίσιμο ερώτημα, εάν η αντιβιοτική αγωγή που τελικά επιλέχθηκε ήταν η ενδεδειγμένη, κρίνοντας από το θεραπευτικό αποτέλεσμα.⁵⁰

2.5 C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη

Μεταξύ των διαφόρων εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein - CRP) παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία την καθιέρωσαν σαν ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο πολύτιμο εργαλείο στην κλινική πράξη. Η CRP αποτελεί κλασικό δείκτη φλεγμονής, αλλά η υψηλή ευαισθησία και η χαμηλή ειδικότητά της, καθώς επίσης και οι βραδείες μεταβολές των τιμών της, δεν βοηθούν στην προσπέλαση του σηπτικού ασθενή.⁵¹

Η CRP είναι μια από τις κυριότερες πρωτεΐνες οξείας φάσης, μιας ομάδας που αποτελείται από τριάντα περίπου πρωτεΐνες, οι οποίες συντίθενται στο ήπαρ ως απάντηση στην ιστική βλάβη, στη φλεγμονή, στη λοίμωξη ή σε άλλες παθολογικές καταστάσεις και συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού. Το όνομά της δόθηκε το 1930 από τους Tillet και Francis μετά την διαπίστωση ότι στο αίμα ενός ασθενούς με οξεία πνευμονία σχηματιζόταν ίζημα παρουσία του πολυσακχαρίτη C, της μεμβράνης του πνευμονιόκοκκου (*Streptococcus Pneumoniae*) και των ιόντων ασβεστίου.⁵²

Η CRP είναι πρωτεΐνη (β-σφαιρίνη) που ανήκει στην οικογένεια των πεντραξινών. Αποτελείται από πέντε όμοιες πολυπεπτιδικές μονάδες των 206 αμινοξέων που διατάσσονται συμμετρικά γύρω από ένα κεντρικό άξονα, και η δράση της διακρίνεται σε ευοδωτική και ανασταλτική.⁵³ (Σχήμα 1)

Η CRP αυξάνεται γρήγορα στο αίμα και στα υγρά του σώματος, όπως στο αρθρικό, στο πλευριτικό, στο περικαρδιακό και στο περιτοναϊκό υγρό, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι περίπου 19 ώρες, ο οποίος και παραμένει σταθερός υπό οποιαδήποτε συνθήκη. Ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει τα επίπεδά της στον ορό είναι ο ρυθμός παραγωγής της από το ήπαρ.⁵⁴

Οι τιμές της CRP δεν εμφανίζουν ημερήσια ή εποχιακή διακύμανση. Απελευθερώνεται συνήθως μέσα σε έξι ώρες από το ερέθισμα, το οποίο αν σταματήσει να επιδρά τότε οι τιμές της επανέρχονται στο φυσιολογικό εντός περίπου τεσσάρων ημερών.

Οι υψηλότερες τιμές της CRP παρατηρούνται στις λοιμώξεις και στα εγκαύματα (> 200mg/L). Η ηπατική ανεπάρκεια μειώνει τη CRP, όμως καμιά άλλη συνοδός παθολογία και ελάχιστα φάρμακα την επηρεάζουν, εκτός και εάν μεταβάλλουν το βασικό μηχανισμό που προκαλεί την αυξημένη παραγωγή της.

Όλα τα ανωτέρω καθιστούν την τιμή της CRP ένα χρήσιμο εργαστηριακό δείκτη που αντικατοπτρίζει την παρούσα φλεγμονή ή/και την ιστική καταστροφή ακριβέστερα σε σχέση με άλλους εργαστηριακούς δείκτες οξείας φάσης.⁵¹

Έχει αποδειχθεί ότι μια μόνο μέτρηση της CRP βοηθά στη διάγνωση της λοίμωξης^{5,55,56}, σε αντίθεση με την πρόγνυσή της^{57,58}, καθώς και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισής της στη θεραπεία.

Διαδοχικές μετρήσεις της CRP επιτρέπουν στους θεράποντες ιατρούς να εντοπίσουν τις μεμονωμένες μορφές της CRP στην ανταπόκριση στην αντιβιοτική θεραπεία σε συσχέτισμό με την κλινική πορεία.^{59,60,61,62}

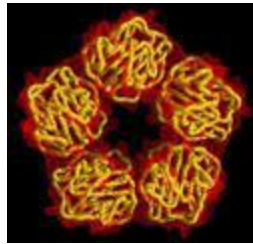
Έχει αναφερθεί επίσης, ότι η καθημερινή μέτρηση της CRP είναι χρήσιμη για την ανίχνευση της σήψης, και ότι ως βιοδείκτης έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από άλλους (π.χ. λευκά αιμοσφαίρια).⁶³

Η μέτρηση της CRP, αν και δεν αποτελεί νέο διαγνωστικό έλεγχο, θεωρήθηκε αρχικά αρκετά αντικειμενική, ιδιαίτερα σε νεογνά και ηλικιωμένους ασθενείς με τα πλεονεκτήματά της να είναι πιο φανερά στις δύο παραπάνω ομάδες ασθενών.

Η χρησιμότητα της CRP, τις πρώτες 24ώρες ζωής, αποτέλεσε αντικείμενο διαφωνιών, καθώς η CRP αυξάνεται φυσιολογικά τις πρώτες 24 ώρες.^{64,65}

Επιπλέον, το γεγονός ότι η CRP αυξάνει σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους σε έξαρση, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και παραμένει αυξημένη ως πρωτεΐνη οξείας φάσης σε χρόνιες φλεγμονές, καθιστά προβληματική την χρήση της, ενώ η αδυναμία διάκρισης μεταξύ ιογενούς και βακτηριακής φλεγμονής αποτελεί ένα ακόμη επιπλέον πρόβλημα.^{63,66}

Αντίθετα η προκαλσιτονίνη φαίνεται να υπερέχει της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ως καλύτερος προγνωστικός δείκτης φλεγμονής, παρόλο που έχει αμφισβητηθεί η προγνωστική αξία του.^{67,68,69} Μία μετα-ανάλυση 12 μελετών έδειξε ότι η προκαλσιτονίνη ήταν πιο ευαίσθητη (88% έναντι 75%) και πιο ειδική (81% έναντι 67%) σε σχέση με τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη όσον αφορά την τεκμηρίωση βακτηριακής ή μη βακτηριακής λοίμωξης.⁴



Σχήμα 1. Η δομή της ανθρώπινης CRP.

2.6 Λευκά αιμοσφαίρια (White Blood Cell-WBC)

Τα λευκά αιμοσφαίρια αποτελούν τα κύρια συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πρωταρχική λειτουργία τους είναι η καταπολέμηση των λοιμώξεων μέσω της επίθεσης και της καταστροφής επιβλαβών ξένων ουσιών. Έχουν μικρή διάρκεια ζωής, που κυμαίνεται από μερικές ημέρες έως και μερικές εβδομάδες. Οι φυσιολογικές τιμές τους κυμαίνονται από 4.000 έως 11.000 /mm³. Διακρίνονται σε 5 τύπους (πολυμορφοπύρρηνα, ηωσινόφιλα, μονοπύρρηνα, βασεόφιλα και λεμφοκύτταρα) και ο κάθε τύπος παίζει το δικό του ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα πολυμορφοπύρρηνα είναι άφθονα στο σώμα, και αποτελούν το 40-70 % των λευκών κυττάρων αίματος. Έχουν την ιδιότητα λόγω της κυκλοφορίας του αίματος να μεταναστεύουν στην περιοχή του τραυματισμού ή της μόλυνσης, καθώς επίσης και να αυξάνονται σε αριθμό κατά τη διάρκεια μιας βραχυπρόθεσμης ή οξείας μόλυνσης.

Τα ηωσινόφιλα ανήκουν στην κατηγορία των πολυμορφοπύρρηνων, αποτελούν το 1-6% των λευκοκυττάρων σε φυσιολογικά επίπεδα και ελέγχουν μηχανισμούς που σχετίζονται με τις αλλεργίες και το άσθμα.

Τα μονοπύρρηνα αποτελούν μόνο το 4-8 % των λευκών κυττάρων αίματος. Έχουν την ιδιότητα να περιμένουν τους επιβλαβείς οργανισμούς μήπως περάσουν μέσα στα λεμφοειδή όργανα, όπως η σπλήνα, καθώς και να αυξάνονται σε αριθμό κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης ή χρόνιας μόλυνσης.

Τα βασεόφιλα ανήκουν και αυτά στα πολυμορφοπύρρηνα και αποτελούν έναν πολύ μικρό πληθυσμό των λευκοκυττάρων, σε ποσοστά που ανέρχονται από 0,01% έως 0,3% των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων. Εμφανίζονται σε συγκεκριμένα είδη φλεγμονωδών αντιδράσεων, ειδικά σε εκείνες που προκαλούν αλλεργικά συμπτώματα. Όπως και τα ηωσινόφιλα, έτσι και τα βασεόφιλα παίζουν σημαντικό ρόλο σε παρασιτικές λοιμώξεις και αλλεργίες.

Έτσι βρίσκονται σε ασυνήθιστα υψηλό αριθμό σε λοιμώδεις καταστάσεις που προέρχονται από παράσιτα όπως είναι τα εξωπαράσιτα (π.χ. οι κρότωνες). Βρίσκονται σε ιστούς όπου συμβαίνουν αλλεργικές αντιδράσεις και πιθανόν συμβάλλουν στη σοβαρότητα αυτών των αντιδράσεων.

Τα λεμφοκύτταρα, τα μικρότερα λευκά κύτταρα αίματος, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ενάντια στις μολύνσεις. Υπάρχουν δύο τύποι λεμφοκυττάρων, τα κύτταρα Β και τα κύτταρα Τ. Μαζί αποτελούν περίπου το 20% και 45% όλων των λευκών κυττάρων αίματος.

Κατά τη χυμική ανοσοαπάντηση κατά των βακτηριδίων – εισβολέων, τα κύτταρα Β αναγνωρίζουν τις πρωτεΐνες (αντιγόνα) των βακτηριδίων και πολλαπλασιάζονται, για να παραγάγουν αντισώματα. Τα αντισώματα αναγνωρίζουν τα βακτηρίδια και προσκολλώνται πάνω τους, με αποτέλεσμα την καταστροφή τους.

Κατά την κυτταρική ανοσοαπάντηση κατά των ιών, παρασίτων και καρκινικών κυττάρων τα κύτταρα Τ, μετά την αναγνώριση της ξένης πρωτεΐνης (αντιγόνου) πολλαπλασιάζονται και ρίχνονται σε άμεση μάχη κατά των προσβεβλημένων κυττάρων.

Τα λευκοκύτταρα σχετίζονται άμεσα με τη σήψη, καθώς αποτελούν βασικό κριτήριο για τη διάγνωσή της, αλλά και τη θεραπεία της. Ως εκ τούτου, οι περισσότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί συσχετίζουν τα λευκοκύτταρα με τη διάγνωση της σήψης και όχι με την πρόγνωση της.^{3,12,63,70}

2.7 Κυτταροκίνες

Γενικά χαρακτηριστικά - Βιολογικός ρόλος

Οι κυτταροκίνες είναι πολυπεπτίδια χαμηλού μοριακού βάρους (8-80kDa) ή γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται από διαφορετικά κύτταρα, κυρίως από λευκά αιμοσφαίρια και δρουν είτε ως απάντηση σε ένα ανοσολογικό ερέθισμα, είτε ως διακυτταρικοί μεσολαβητές.

Ανάλογα με τη δομή των κυτταροκινών, έχουν αναγνωρισθεί έως και σήμερα περισσότερες από διακόσιες κυτταροκίνες.⁷¹

Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα λεμφοκύτταρα ορίζονται ως λεμφοκίνες, εκείνες που παράγονται από τα μακροφάγα ως μονοκίνες και αυτές που εμπλέκονται ειδικά στην φλεγμονώδη διαδικασία ως χημειοκίνες.⁷²

Η δράση των κυτταροκινών διακρίνεται σε:

α) αυτοκρινή, όταν προσδένεται σε υποδοχείς του ίδιου του κυττάρου που την εκκρίνει,

β) παρακρινή, όταν προσδένεται σε υποδοχείς κυττάρων-στόχων που βρίσκονται κοντά στο κύτταρο που την εκκρίνει

γ) και ενδοκρινή, όταν προσδένεται σε υποδοχείς κυττάρων-στόχων που βρίσκονται σε απόσταση από το κύτταρο έκκρισής της.

Οι κυτταροκίνες χαρακτηρίζονται από πολύπλοκο δίκτυο (cytokine network). Κάθε κυτταροκίνη παράγεται από πολλούς και διαφορετικούς τύπους κυττάρων και δρα επίσης σε πολλούς και διαφορετικούς τύπους κυττάρων (π.χ. η IL-6 παράγεται από T λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα και δρα στα ηπατοκύτταρα, τα B και T λεμφοκύτταρα, στα κύτταρα της μυελικής σειράς και στους οστεοκλάστες). Κάθε κυτταροκίνη ασκεί πολλές και διαφορετικές δράσεις ανάλογα με τον τύπο κυττάρου που δρα. Αντιστρόφως, διαφορετικές κυτταροκίνες μπορεί να έχουν την ίδια δράση (π.χ. ο TNF-α και η IL-1 μοιράζονται πολλές βιολογικές δράσεις όπως είναι η προαγωγή σύνθεσης IL-6, η πρόκληση πυρετού, η προαγωγή ηπατικής σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσης). Η παραγωγή μιας κυτταροκίνης οδηγεί στην παραγωγή μιας σειράς άλλων κυτταροκινών ώστε να επιτευχθεί ένα βιολογικό αποτέλεσμα (καταρράκτης κυτταροκινών). Οι κυτταροκίνες μεταξύ τους χαρακτηρίζονται από συνεργική, προσθετική ή ανταγωνιστική δράση.⁷³

Ταξινόμηση κυτταροκινών

Η ταξινόμηση των κυτταροκινών μπορεί να γίνει σύμφωνα με το είδος των υποδοχέων με τους οποίους συνδέονται, αλλά και σύμφωνα με την

λειτουργική τους δράση. Σύμφωνα με το είδος των υποδοχέων διακρίνονται σε :

- τύπου I κυτταροκίνες που συνδέονται με τους υποδοχείς αιμοποιητίνης (ανήκουν στη κατηγορία των α, β και γ υποδοχέων). Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) και G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor). Οι παραπάνω κυτταροκίνες αναφέρονται συχνά ως αιμοποιητίνες επειδή επάγουν την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων (κυρίως των B και T-λεμφοκυττάρων),
- τύπου II κυτταροκίνες που περιλαμβάνουν τις IFN α , IFN β και IFN γ (υποδοχείς ιντερφερονών),
- τύπου III κυτταροκίνες που περιλαμβάνουν τους TGF α και TGF β (υποδοχείς της οικογένειας του TGF),
- τύπου IV κυτταροκίνες που περιλαμβάνουν τον TNF α και TNF β (υποδοχείς του Tumor Necrosis Factor),
- κυτταροκίνες IL-1, IL-16 (υποδοχείς της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών),
- κυτταροκίνες IL-8, PAF που ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων των χημειοκινών.

Επίσης, βάσει της παραγωγής τους από τα Th κύτταρα (T-helper cells) διακρίνονται στις Th1 κυτταροκίνες που περιλαμβάνουν τις IFN- γ και IL-2 (κυτταροκίνες που επάγουν την φλεγμονή) και στις Th2 που περιλαμβάνουν τις IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 που έχουν αντιφλεγμονώδη δράση.⁷⁴

Τα τελευταία χρόνια οι κυτταροκίνες έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον των ερευνητών, ιδιαίτερα με την παθογένεια και την εξέλιξη του σηπτικού συνδρόμου. Οι κυτταροκίνες που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία και στην πρόγνωση κυρίως, είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF- α), η ιντερλευκίνη 1 β (IL-1 β), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η ιντερλευκίνη 8 (IL-8) και η ιντερλευκίνη 10 (IL-10).^{75,76}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

3.1 Οι κλίμακες αξιολόγησης βαρύτητας στο χώρο των ΜΕΘ

Η θνησιμότητα των ασθενών που εισάγονται για νοσηλεία σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας είναι πολύ υψηλότερη από αυτή των ασθενών που νοσηλεύονται σε άλλα νοσοκομειακά τμήματα. Με βάση την υψηλή θνησιμότητα, ο θάνατος φαίνεται να αποτελεί μια κατάλληλη, ευαίσθητη και κατανοητή έκβαση για την αξιολόγηση της παρεχόμενης εντατικής φροντίδας υγείας.⁷⁷

Είναι γνωστό ότι η βαρύτητα της νόσου χρησιμοποιείται με έναν αδιαφοροποίητο τρόπο για το χαρακτηρισμό οποιασδήποτε κατάστασης. Παρόλο που δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός για τη βαρύτητα της νόσου, είναι κοινή η διαπίστωση ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με το ίδιο νόσημα και ότι ένα μεγάλο μέρος αυτής της διαφοράς ευθύνεται στη βαρύτητα του νοσήματος.⁷⁸

Οι κλίμακες αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου δημιουργήθηκαν και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη εδώ και περίπου τριάντα χρόνια σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ. Με τη χρήση των κλιμάκων βαρύτητας και πρόγνωσης καθίσταται δυνατή η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των ΜΕΘ, ο ποιοτικός έλεγχος η κλινική έρευνα και υποβοηθείται η λήψη αποφάσεων για την εφαρμογή ορθότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η εφαρμογή των κλιμάκων μέτρησης της βαρύτητας νόσου και πρόγνωσης διέπονται από δύο βασικές αρχές: α) τα μετρούμενα αποτελέσματα πρέπει να έχουν κλινική σημασία, όπως π.χ. ο υπολογισμός της ενδονοσοκομειακής θνητότητας, ο υπολογισμός της όψιμης θνητότητας και η μετέπειτα γενική κατάσταση των βαριά πασχόντων ασθενών και β) οι προγνωστικές κλίμακες βαρύτητας της νόσου πρέπει να είναι εύκολες στην εφαρμογή τους, αξιόπιστες και να μην επηρεάζονται από τις εκάστοτε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Διάφοροι παράγοντες έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας, όπως η αύξηση της ηλικίας, η σοβαρότητα της οξείας νόσου, οι προϋπάρχουσες παθήσεις (π.χ. κακοήθεια, ανοσοκαταστολή, νεφρική ανεπάρκεια), και έκτακτα περιστατικά που απαιτούν ταχύτατη εισαγωγή σε ΜΕΘ.⁷⁹

Πριν τη δεκαετία του 1980, δεν υπήρχαν τέτοιου είδους συστήματα αξιολόγησης στις ΜΕΘ. Κλινικοί ερευνητές και εντατικολόγοι είχαν επιδοθεί στην ανάπτυξη διαφόρων συστημάτων αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ, σε μια προσπάθεια αξιοποίησης της συλλογικής κλινικής εμπειρίας από το χώρο των ΜΕΘ και της προσέγγισης ζητημάτων, όπως είναι η αποτελεσματικότητα, η αποδοτικότητα και η ποιότητα της εντατικής φροντίδας υγείας.⁸⁰

Η χρήση των συστημάτων αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου ασθενών ΜΕΘ στοχεύει στον ακριβή προσδιορισμό της βαρύτητας του ασθενούς μέσα από την καταγραφή φυσιολογικών παραμέτρων, στον έλεγχο και στη διασφάλιση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας υγείας, στην υποβοήθηση της δημιουργίας κλινικών πρωτοκόλλων και στην υποστήριξη της κρίσης του θεράποντα ιατρού κατά τη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων.⁸¹

3.2 Κατηγορίες συστημάτων αξιολόγησης

Υπάρχουν πολλά συστήματα αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου και πρόγνωσης της πιθανότητας θανάτου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Τα συστήματα αυτά ταξινομούνται στις εξής παρακάτω κατηγορίες⁷⁹ :

Ανατομική κλίμακα αξιολόγησης : αυτά τα συστήματα χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς με τραύμα και εξαρτώνται από την προσβεβλημένη ανατομική περιοχή(π.χ. ISS- Injury severity score, AIS- Abbreviated injury score, TRISS- Trauma Score – Injury Severity Score).

Σταθμισμένη θεραπευτική κλίμακα αξιολόγησης : τα συστήματα αυτά βασίζονται στο γεγονός ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς απαιτούν περισσότερες και πολυπλοκότερες ιατρονοσηλευτικές παρεμβάσεις και

διαδικασίες, σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από λιγότερο σοβαρές καταστάσεις (π.χ. TISS- Therapeutic intervention scoring system).

Ειδική κλίμακα αξιολόγησης οργάνων : είναι παρόμοια συστήματα με αυτά της ακριβώς παραπάνω κατηγορίας. Η βάση τους στηρίζεται στο ότι όσο βαρύτερη είναι η κατάσταση της υγείας ενός ασθενούς , τόσο περισσότερα οργανικά συστήματα θα συμπεριληφθούν στην αξιολόγηση, των οποίων η βαθμολογία κυμαίνεται από οργανική δυσλειτουργία έως ανεπάρκεια (π.χ. SOFA- Sequential Organ Failure Assessment, MODS- Multiple Organ Dysfunction Score).

Κλίμακα φυσιολογικής αξιολόγησης : βασίζονται στο βαθμό της διαταραχής φυσιολογικών μεταβλητών, όπου η μέτρησή τους στην καθημερινή κλινική πράξη είναι συνηθισμένη (π.χ. APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS- Simplified Acute Physiology Score, MPM-Mortality Prediction Model).

Απλή κλίμακα αξιολόγησης : είναι βασισμένες στην κλινική κρίση των θεραπόντων επιστημόνων (π.χ. θα επιζήσει ή θα αποβιώσει).

Ειδική κλίμακα αξιολόγησης κατά νόσο : τα συστήματα αυτά αξιολογούν με βάση τα ειδικά χαρακτηριστικά κάθε νόσου (π.χ. τα κριτήρια Ranson για την αξιολόγηση της οξείας παγκρεατίτιδας, η κλίμακα αξιολόγησης από την Παγκόσμια Ομοσπονδία Νευροχειρουργών για την υπαραχνοειδή αιμορραγία και η κλίμακα αξιολόγησης της ηπατικής ανεπάρκειας ή ηπατικής νόσου τελικού σταδίου- Model For End-Stage Liver Disease -MELD).

Τα συστήματα SOFA, APACHE II και MODS βρίσκονται στην καθημερινή πρακτική των ΜΕΘ βαθμολογώντας όχι μόνο ασθενείς με σήψη, αλλά και πολυτραυματίες ή καρδιοχειρουργημένους ασθενείς.^{9,10}

Ένα νέο σχετικά σύστημα, το IPS (Infection Probability Score) ανακοινώθηκε το 2003 και πιθανολογεί την εμφάνιση λοίμωξης στους ασθενείς της ΜΕΘ με σκοπό ότι αυτή αποτελεί την αρχή για την εκδήλωση της σήψης και η έγκαιρη διάγνωση οδηγεί σε ορθότερες εκτιμήσεις και χειρισμούς αντιμετώπισης.⁸²

3.3 Κλίμακα αξιολόγησης βαρύτητας APACHE

Οι Knaus et al ανέπτυξαν το πρώτο σύστημα αξιολόγησης που βασίζεται σε παραμέτρους φυσιολογίας και στοχεύει στην ποσοτικοποίηση της βαρύτητας της νόσου. Το πρωτότυπο αυτό σύστημα ονομάστηκε “Σύστημα Εκτίμησης Οξείων Διαταραχών της Φυσιολογίας και Χρόνιας Κατάστασης Υγείας” (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE).⁸³

Ήταν πολύπλοκο και χρονοβόρο στον υπολογισμό του, με αποτέλεσμα να οδηγήσει στην ανάπτυξη δύο νέων απλοποιημένων συστημάτων: του Απλοποιημένου Συστήματος Εκτίμησης Οξείων Διαταραχών της Φυσιολογίας (Simplified Acute Physiology Score, SAPS)⁸⁴ και του συστήματος APACHE II⁸⁵. Τα δύο νέα αυτά συστήματα αναθεωρήθηκαν στη συνέχεια σε SAPS II⁸⁶, και APACHE III⁸⁷. Τόσο το σύστημα APACHE όσο και το σύστημα SAPS παρέχουν τη δυνατότητα υπολογισμού μιας πιθανότητας ενδονοσοκομειακού θανάτου για τους ασθενείς ΜΕΘ, η οποία βασίζεται στη συνολική βαθμολογία της βαρύτητας της νόσου. Ουσιαστικά, τα συστήματα αυτά εκτιμούν την πιθανότητα θανάτου για ένα συγκεκριμένο ασθενή με μια δεδομένη κλινική κατάσταση που ορίζεται από τις τιμές συγκεκριμένων μεταβλητών.⁸⁸

3.4 Κλίμακα αξιολόγησης βαρύτητας APACHE II

Το αρχικό σύστημα εκτίμησης της βαρύτητας APACHE αναβαθμίστηκε και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1985 ως APACHE II από τους William Knaus et al, μειώνοντας τον αριθμό των φυσιολογικών μεταβλητών και συμπεριλαμβάνοντας την ηλικία ως νέα συνιστώσα. Αποτελεί βελτιωμένη έκδοση του APS (Acute Physiology Score) και το συχνότερα χρησιμοποιούμενο σύστημα στη σημερινή εποχή.⁸⁵ Στο σύστημα αυτό, η εκτίμηση της βαρύτητας στηρίζεται στις τρεις παρακάτω συνιστώσες :

- Οξεία φυσιολογία (APS-Acute Physiology Score) κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ με παραμέτρους τη θερμοκρασία, τη μέση αρτηριακή πίεση, τον αριθμό των σφύξεων, την αναπνευστική συχνότητα, την PaO₂ ή την A-aDO₂, το pH, τη συγκέντρωση Na και K, την κρεατινίνη ορού, τον

αιματοκρίτη, τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και την τιμή της κλίμακας Γλασκώβης (Glasgow Coma Score-GCS) .

- Ηλικία
- Χρόνια κατάσταση υγείας (με βάση συγκεκριμένους ορισμούς ηπατικής, αναπνευστικής, νεφρικής και καρδιακής ανεπάρκειας, όπως και ανοσοανεπάρκειας).

Η συνολική βαθμολογία στην κλίμακα APACHE II κυμαίνεται από 0 έως 71, μέσω σύνθετης ανάλυσης . Όσο υψηλότερη υπολογίζεται η βαθμολογία, τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση και περισσότερο αυξημένη η πιθανότητα θανάτου. (πίνακας 1)

Ως συνέχεια του ευρέως χρησιμοποιούμενου, είναι το σύστημα APACHE III⁸⁷ το οποίο όμως διαφοροποιείται στους παρακάτω τομείς:

- Ο ασθενής τοποθετείται σε συγκεκριμένη κατηγορία βάσει της νόσου του.
- Στη βαθμολογία συνεκτιμάται η προέλευση του (χειρουργείο, ΤΕΠ κ.λπ.).
- Περιλαμβάνει στοιχεία οξείας φυσιολογίας με 17 παραμέτρους, ενώ προστίθενται και οι βαθμοί ηλικίας και χρόνιας κατάστασης υγείας.
- Στη βαθμολόγηση περιλαμβάνονται και παράμετροι κατά νόσο (π.χ. κριτήρια κατά Ranson για την παγκρεατίτιδα).
- Από το ίδιο το πρωτόκολλο παρέχεται εξίσωση υπολογισμού της προβλεπόμενης θνητότητας επί τοις εκατόν.

Μεγάλη μελέτη διεξήχθη σε ΜΕΘ χειρουργημένων ασθενών ενός εκπαιδευτικού νοσοκομείου της Γερμανίας με σκοπό να αξιολογήσει την ικανότητα των τριών συστημάτων βαθμολόγησης APACHE II, APACHE III και SAPS II και να προβλέψει τη νοσοκομειακή θνησιμότητα σε ενήλικες ασθενείς. Η θνησιμότητα προβλέφθηκε αποτελεσματικότερα με τη χρήση της κλίμακας APACHE II. Οι άλλες δύο κλίμακες ήταν ανεπαρκής, αλλά η ικανότητα πρόβλεψης της κλίμακας SAPS II αποδείχθηκε καλύτερη από την κλίμακα APACHE III.⁸⁹

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ APACHE II

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg)	a. $FiO_2 > 0,5$ use A-a DO_2 b. $FiO_2 < 0,5$ use Pa O_2								
					> 70	61-70		55-60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO ₃ (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years 0 points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows: a. For nonoperative or emergency postoperative patients – 5 points b. For elective postoperative patients – 2 points								
45-54 years 2 points									
55-64 years 3 points									
65-74 years 5 points									
≥75 years 6 points									
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

(From: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13(10):818-29)

3.5 Κλίμακα αξιολόγησης βαρύτητας SOFA

Δεδομένης της γνώσης ότι η εκδήλωση της σήψης σχετίζεται με την ανεπάρκεια οργάνων, αναπτύχθηκε ένα σύστημα για να περιγράψει και να ελέγχει το βαθμό της δυσλειτουργίας των οργάνων με την πάροδο του χρόνου και να αξιολογεί τη νοσηρότητα των σηπτικών ασθενών ΜΕΘ.⁷

Η επίγνωση ορισμένων παραγόντων θνησιμότητας, οδήγησε την Ομάδα Μελέτης και Έρευνας των προβλημάτων που σχετίζονται με τη Σήψη της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (ESICM) να οργανώσουν μια ομόφωνη συνάντηση στο Παρίσι το Δεκέμβριο του 1994, για τη δημιουργία του συστήματος αξιολόγησης βαρύτητας SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment)⁶, που αργότερα ονομάστηκε Sequential Organ Failure Assessment, δεδομένου ότι δεν περιορίζεται μόνο στη σήψη.⁹⁰ Η επιλογή αυτής της απόφασης, ήταν η ανάγκη να βρεθεί ένα απλό και αντικειμενικό σύστημα για την εκτίμησή της οργανικής δυσλειτουργίας των σηπτικών ασθενών ΜΕΘ καθώς και για την καταγραφή των επιπλοκών τους σε καθημερινή βάση.

Το σύστημα αυτό αξιολογεί ουσιαστικά έξι βασικά συστήματα οργάνων: αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, ηπατικό, νεφρικό, πήξης (αιμοπετάλια) και νευρικό. Περιλαμβάνει διαφορετικές μεταβλητές και παραμέτρους σε κάθε οργανικό σύστημα και η βαθμολογία που δίνεται σε κάθε σύστημα χωριστά, κυμαίνεται από 0 έως 4. Στο τέλος, προστίθενται συνολικά τα αποτελέσματα της βαθμολογίας κάθε οργανικού συστήματος για τον υπολογισμό του συστήματος SOFA και το ανώτατο όριο είναι το 24. Η βαθμολογία αυξάνει όσο επιδεινώνεται η λειτουργία κάθε οργανικού συστήματος.^{6,7} (πίνακας 2)

Οι Vincent et al εφάρμοσαν πρώτοι το σύστημα SOFA σε 1643 ασθενείς με πρώιμη σήψη. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι η κλίμακα SOFA παρουσίασε ισχυρό συσχετισμό με τη θνησιμότητα των ασθενών.⁶ Για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα, οι προαναφερόμενοι ξεκίνησαν εκ νέου προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε 40 ΜΕΘ από 16 χώρες. Το σύστημα αυτό, απέδειξε ότι μπορεί να είναι απλό, αλλά περιγράφει με ακρίβεια την οργανική δυσλειτουργία, η οποία συνδέεται στενά με τη θνησιμότητα σηπτικών ασθενών.⁷

Σχετικά νέες μελέτες για την κλίμακα SOFA έδειξαν πως τα αποτελέσματα της ήταν σε θέση να προβλέψουν με αρκετά καλή ακρίβεια την έκβαση ασθενών με SIRS και με σοβαρή σήψη. Επίσης, οι ικανότητες αυτού του συστήματος περιλαμβάνουν την παρακολούθηση καθόλης της κλινικής πορείας, τη θετική συμβολή που παρέχει στο χώρο των ΜΕΘ, τη σωστή εκτίμηση της δυσλειτουργίας οργάνων και την πιθανή πρόβλεψη της θνησιμότητας.^{9,91,92} Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την κλίμακα SOFA ως προγνωστικό εργαλείο της λοίμωξης και της σήψης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ SOFA

Score points	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂	<400	<300	<200	<100
			with respiratory support	with respiratory support
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension*	MAP <70 mmHg	Dopamine ≤5 or dobutamine in any dose	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
<i>Liver</i>				
Bilirubin mg/dl	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
<i>Renal</i>				
Creatinine mg/dl	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	5.0
or urine output			or <500ml/2 4h	or <200ml/24 h
<i>Coagulation</i>				
Platelets ×10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 25
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Scale	13–14	10–12	6–9	< 6

* Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses are given in µg/kg/min)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΠΟΘΕΣΗ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το σηπτικό σύνδρομο είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζονται παγκοσμίως στις ΜΕΘ. Είναι η κύρια αιτία θανάτου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, παρά τη χρήση σύγχρονων αντιβιοτικών φαρμάκων. Η πρώιμη διάγνωσή του παίζει σπουδαίο και καθοριστικό ρόλο στην έκβαση των ασθενών, διότι η θεραπευτική αντιμετώπισή του ξεκινάει έγκαιρα και έτσι μειώνεται το ποσοστό θνησιμότητας.

Έχουν μελετηθεί αρκετοί σημαντικοί βιοδείκτες για την πρώιμη διάγνωση του σηπτικού συνδρόμου, καθώς και κλίμακες αξιολόγησης βαρύτητας νόσου, χωρίς ωστόσο να έχει βρεθεί κάποιος βιοδείκτης ή/και κλίμακα βαρύτητας που να αποτελεί προγνωστικό δείκτη της σήψης.

Υποθέσαμε ότι η εκτίμηση του ρόλου της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της προκαλσιτονίνης (PCT) και του αριθμού των λευκοκυττάρων (WBC) σε συνδυασμό με τις κλίμακες βαρύτητας APACHE II και SOFA, θα μας βοηθήσουν στη μελέτη της πρώιμης διάγνωσης της σήψης.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση του ρόλου των βιοδεικτών C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), προκαλσιτονίνη (PCT) και του αριθμού των λευκοκυττάρων (WBC) καθώς και των κλιμάκων βαρύτητας APACHE II και SOFA ως προγνωστικοί δείκτες στη σήψη.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πληθυσμός της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, τον πληθυσμό αποτέλεσαν 122 βαρέως πάσχοντες ασθενείς που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας του Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός». Από αυτούς, οι 71 παρουσίασαν σηπτικό σύνδρομο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Περιγραφή της συλλογής δειγμάτων

Οι μετρήσεις έγιναν σε όλους τους ασθενείς την ημέρα εισαγωγής τους στη ΜΕΘ. Οι βιοδείκτες που μετρήθηκαν ήταν η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η προκαλσιτονίνη και ο αριθμός των λευκοκυττάρων. Τα δείγματα του αίματος συλλέγονταν από κεντρική φλεβική γραμμή και σε κάποιες περιπτώσεις από περιφερική, σε ανάλογα σωληνάρια και αποστέλλονταν στο μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου. Στη συνέχεια λαμβάνονταν αίμα για μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος με ηπαρινισμένη σύριγγα των 2,5 cc και η ανάλυση γινόταν άμεσα.

Ακολουθούσε αξιολόγηση και καταγραφή των ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, σφυγμοί, θερμοκρασία, αναπνοές), καθώς και των παραμέτρων του αναπνευστήρα που είχαν ρυθμιστεί σε κάθε ασθενή (Παράρτημα).

Ολοκληρώνοντας τις παραπάνω διαδικασίες και έχοντας συλλέξει όλα τα απαραίτητα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα, ξεκινούσε ο υπολογισμός των κλιμάκων βαρύτητας APACHE II και SOFA (Παράρτημα).

Η κλίμακα APACHE II στην ουσία, εκτιμάει την πιθανότητα θανάτου για ένα συγκεκριμένο ασθενή με μια δεδομένη σοβαρή κλινική κατάσταση και βασίζεται σε τρεις συνιστώσες όπως, η οξεία φυσιολογία κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ με παραμέτρους τη θερμοκρασία, τη μέση αρτηριακή πίεση, τον αριθμό των σφύξεων, την αναπνευστική συχνότητα, την PaO₂ ή την A-aDO₂, το pH, τη συγκέντρωση Na και K, την κρεατινίνη ορού, τον αιματοκρίτη, τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και την τιμή της κλίμακας Γλασκώβης (Glasgow Coma Score-GCS), η ηλικία του ασθενούς και η χρόνια κατάσταση υγείας του.

Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 71, μέσω σύνθετης ανάλυσης και όσο υψηλότερη, τόσο χαμηλότερη η καλή πρόγνωση και μεγαλύτερη η πιθανότητα θανάτου. Η κλίμακα SOFA εκτιμά το βαθμό της δυσλειτουργίας των οργάνων κατά την πορεία της νοσηλείας και αξιολογεί τη νοσηρότητα των σηπτικών ασθενών ΜΕΘ. Αξιολογεί έξι βασικά συστήματα οργάνων: αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, ηπατικό, νεφρικό, πήξης (αιμοπετάλια) και νευρικό και περιλαμβάνει διαφορετικές μεταβλητές και παραμέτρους σε κάθε οργανικό σύστημα. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 4 σε κάθε σύστημα χωριστά. Στο τέλος, τα αποτελέσματα της βαθμολογίας κάθε οργανικού συστήματος προστίθενται συνολικά για τον υπολογισμό της κλίμακας και το ανώτατο όριο είναι το 24. Η βαθμολογία αυξάνει όσο επιδεινώνεται η λειτουργία κάθε οργανικού συστήματος.

Κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης

Τα κριτήρια αποκλεισμού στη συγκεκριμένη μελέτη αποτέλεσαν :

- δείκτης σωματικής μάζας (Body mass index-BMI)>35 kg/m²
- η ηλικία μικρότερη των 18 ετών
- η εγκυμοσύνη
- ο εγκεφαλικός θάνατος
- ο καρκίνος τελικού σταδίου
- η διάρκεια νοσηλείας μικρότερης των 3 ημερών
- η επανεισαγωγή-μεταφορά από άλλη ΜΕΘ
- η παρουσία σηπτικού συνδρόμου
- ασθενείς με HIV, ηπατίτιδα (HBV, HCV)
- η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν η περιγραφική και η επαγωγική στατιστική. Με την περιγραφική στατιστική υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης. Όσον αφορά την επαγωγική στατιστική, χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος των Mann-Whitney, ώστε να ελεγχθεί αν υπήρχε διαφορά στις τιμές των βιοδεικτών (CRP, PCT, WBC) και των κλιμάκων βαρύτητας (APACHE II και SOFA) μεταξύ των μη σηπτικών ασθενών (n=51) και των σηπτικών ασθενών (n=71). Για την εύρεση της επικρατέστερης μεταβλητής στη μελέτη μας, εφαρμόστηκε η Πολλαπλή Λογιστική Παλινδρόμηση (Multiple Logistic Regression Analysis).

Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε θεωρώντας στατιστικά σημαντικό κάθε έλεγχο εκείνο όπου p-value μικρότερο του 0.05. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS v20.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των 122 βαρέως πασχόντων ασθενών την ημέρα εισαγωγής τους στη ΜΕΘ:

	Μη σηπτικοί ασθενείς (n=51)	Σηπτικοί ασθενείς (n=71)
Ηλικία	52 ± 21	45 ±19
Φύλο	ΑΡΡΕΝ: 62,7% ΘΗΛΥ: 37,3%	ΑΡΡΕΝ: 71,8% ΘΗΛΥ: 28,2%
WBC cells/mcL	10815 ±3679	12688 ±4594
PCT ng/mL	0,86 ±1,52	1,28 ±2,21
CRP mg/L	6,39 ±6,33	8,88 ±9,13
SOFA score	4,8 ±2,1	6,7 ±2,59
APACHE II score	12,59 ±4,7	14,62 ±5,5

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p\text{-value}=0,023$) στα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν σήψη στην πορεία της νοσηλείας τους σε σύγκριση με τα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων στους μη σηπτικούς ασθενείς. Από τους υπόλοιπους βιοδείκτες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (CRP $p\text{-value}=0,128$, PCT $p\text{-value}=0,069$).

Ακολούθως, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της κλίμακας βαρύτητας SOFA ($p\text{-value}<0.001$) μεταξύ των μη σηπτικών ασθενών και των ασθενών που αργότερα εμφάνισαν σήψη, ενώ η κλίμακα βαρύτητας APACHE II δεν διέφερε σημαντικά ($p\text{-value}=0,073$).

Από την εφαρμογή της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, μόνο η κλίμακα SOFA επικράτησε ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης της σήψης (OR=1.366, $p\text{-value}<0.001$, 95% CI: 1.157-1.613).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η σχέση των βιοδεικτών C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), προκαλσιτονίνη (PCT), λευκοκύτταρα (WBC) και των αποτελεσμάτων των κλιμάκων βαρύτητας APACHE II και SOFA σε βαρέως πάσχοντες μη σηπτικούς ασθενείς την ημέρα εισαγωγής τους στη ΜΕΘ με την πρόγνωση της σήψης. Συγκεκριμένα, έγινε διαχωρισμός των ασθενών σε δύο ομάδες –στους μη σηπτικούς ασθενείς (n=51) και στους ασθενείς που στην πορεία της νοσηλείας τους παρουσίασαν σηπτικό σύνδρομο (n=71). Συγκρίθηκαν οι τιμές των βιοδεικτών και τα αποτελέσματα των κλιμάκων βαρύτητας μεταξύ των δύο ομάδων. Διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων και τα αποτελέσματα της κλίμακας SOFA ήταν αυξημένα στους ασθενείς που παρουσίασαν στην πορεία της νοσηλείας τους σήψη. Οι δύο δείκτες της μελέτης μας φάνηκε ότι έχουν προγνωστική αξία στη σήψη.

Σε καταστάσεις σηπτικού συνδρόμου έχει διαπιστωθεί πως οι τιμές των βιοδεικτών CRP και PCT παρουσιάζουν σημαντική αύξηση. Οι συγκεκριμένοι βιοδείκτες έχουν μελετηθεί εκτενέστερα ως προς το σηπτικό σύνδρομο.^{50,59} Η PCT έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες ως ένας δυναμικός δείκτης της πρώιμης διάγνωσης της σήψης, καθώς και για τον έλεγχο της εξέλιξης της λοίμωξης. Ακόμα, σημαντική έχει αποδειχθεί η χρήση της για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής θεραπείας, αλλά και για τον έλεγχο της αντιβιοτικής διαχείρισης.^{37,38,39,40,41,42,43}

Ο Castelli et al αξιολόγησαν τα επίπεδα της PCT στον ορό 94 ασθενών με τραύμα που εισήχθησαν σε ΜΕΘ μια ημέρα πριν τη διάγνωση της σήψης και κατά τη στιγμή των σηπτικών επιπλοκών. Διαπιστώθηκε ταχεία και σημαντική αύξηση της PCT καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι σηματοδοτεί πιθανό σηπτικό σύνδρομο μετά από σοβαρό τραυματισμό.³⁶

Σύμφωνα με άλλες μελέτες, οι αυξημένες συγκεντρώσεις PCT σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock φάνηκε να συσχετίζονται με την υψηλή θνησιμότητα και θα μπορούσαν να την καθορίσουν προγνωστικό δείκτη της έκβασης σηπτικών ασθενών.^{44,45} Τα ευρήματα της μελέτης μας σχετικά με τις τιμές της PCT φαίνεται να μη συμφωνούν με τα ευρήματα των

προαναφερθέντων ερευνητών, καθώς δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (p-value: 0,069).

Αυξημένα επίπεδα CRP που σχετίζονται με λοιμώξεις και σήψη, έχουν παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες.^{49,55,57,63} Ορισμένες μελέτες έχουν καθορίσει τη CRP βιοδείκτη της λοίμωξης και διαγνωστικό κριτήριο της σήψης.^{5,26,60,63}

Αντιθέτως, άλλοι μελετητές διαπίστωσαν ότι η CRP δεν είναι και τόσο αξιόπιστος πρώιμος διαγνωστικός δείκτης της σήψης, καθώς παρατηρήθηκε καθυστερημένη αλλαγή των επιπέδων της παρουσία σήψης.^{48,67}

Ο Silvestre et al μελέτησαν την προγνωστική αξία της αρχικής CRP και άλλων δεικτών σε 158 ασθενείς με σήψη που εισήχθησαν σε ΜΕΘ. Από τα αποτελέσματα διαπίστωσαν ότι η CRP δεν αποτελεί επαρκή προγνωστικό δείκτη της σήψης, διότι δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της σήψης και των επιπέδων της CRP.⁵⁸ Τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης ταιριάζουν με της παρούσας μελέτης, καθώς τα επίπεδα της CRP δεν αυξήθηκαν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (p-value: 0,128).

Τα λευκοκύτταρα έχουν αποδειχθεί ότι είναι σημαντικός βιοδείκτης για τη διάγνωση του σηπτικού συνδρόμου, διότι αποτελούν βασικό κριτήριο για την εκδήλωση του SIRS.^{3,12,70} Κάποιες μελέτες όμως, αμφισβητούν την αξία της λευκοκυττάρωσης στη διάγνωση της σήψης, επειδή επηρεάζεται και από άλλους μη λοιμώδεις παράγοντες όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία αιμορραγία, κατεχολαμίνες, κορτικοστεροειδή.^{60,63}

Το πρώτο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας, ήταν η αύξηση των λευκοκυττάρων στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που εμφάνισαν σήψη στην πορεία της νοσηλείας τους (12688 ± 4594 cells/mcL) σε σύγκριση με εκείνους που δεν εμφάνισαν (10815 ± 3679 cells/mcL), διαπιστώνοντας ότι τα λευκοκύτταρα, εκτός ότι αποτελούν ένα από τα τέσσερα βασικά κριτήρια του σηπτικού συνδρόμου, ίσως και να είναι προγνωστικός δείκτης της σήψης. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας διαφέρουν από αυτά άλλων μελετών, καθώς στα αποτελέσματά τους τα λευκοκύτταρα δεν φάνηκε να έχουν προγνωστική αξία σε σχέση με τη σήψη και με την έκβαση των σηπτικών ασθενών.^{58,69}

Η χρήση των κλιμάκων βαρύτητας έχουν αποδειχθεί σημαντικά εργαλεία για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό στις ΜΕΘ. Οι κλίμακες APACHE II και SOFA χρησιμοποιούνται καθημερινά για την αξιολόγηση της βαρύτητας νόσου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ώστε να προβλεφθούν τυχόν επιπλοκές, αλλά και ποια θα είναι η έκβαση των ασθενών. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήσαμε τις δύο προαναφερόμενες κλίμακες, διότι το σηπτικό σύνδρομο επιφέρει σοβαρές επιπτώσεις στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού και τις περισσότερες φορές οδηγεί σε δυσλειτουργία οργάνων μέχρι και ανεπάρκεια αυτών. Στη μελέτη μας συγκρίνοντας τα score της κλίμακας APACHE II μεταξύ των δύο ομάδων, διαπιστώθηκε ότι αδυνατεί να διαγνώσει πρώιμα τη σήψη.

Αντιθέτως, ο Knaus et al, ιδρυτές της κλίμακας APACHE, διαπίστωσαν στη μελέτη τους ότι είναι ένα χρήσιμο και αξιόπιστο εργαλείο στο χώρο των ΜΕΘ, όπου ανάλογα με τη βαθμολογία που αθροιστεί σε συνδυασμό με τη σοβαρότητα της νόσου, μπορεί να οδηγήσει σε πρόγνωση οξείων καταστάσεων και να καθορίσει με επιτυχία ποια είναι η καταλληλότερη θεραπεία.⁸⁵ Επίσης, αξιόλογα ήταν τα ευρήματα της μελέτης του Markgraf et al, οι οποίοι εκτίμησαν την ικανότητα των κλιμάκων APACHE II, APACHE III και SAPS σε 3.108 βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε ΜΕΘ της Γερμανίας και διαπίστωσαν ότι η APACHE II είναι πιο αξιόπιστη κλίμακα στην πρόγνωση της έκβασης των ασθενών.⁸⁹

Η κλίμακα SOFA αναπτύχθηκε για να ταξινομεί και να ποσοτικοποιεί το βαθμό της ανεπάρκειας οργάνων σε ασθενείς με σηπτικό σύνδρομο αρχικά, στην πορεία όμως δεν περιορίστηκε μόνο στη σήψη.⁹⁰ Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το σηπτικό σύνδρομο, η δυσλειτουργία οργάνων και η θνησιμότητα έχουν μια σαφή σχέση μεταξύ τους.^{6,7,8,9,91}

Στην παρούσα μελέτη η βαθμολογία της κλίμακας SOFA βρέθηκε υψηλότερη στους σηπτικούς ασθενείς (6,7±2,59) σε σύγκριση με τους μη σηπτικούς (4,8±2,1). Ακολούθως, το δεύτερο σημαντικό εύρημά μας ήταν αυτή η σημαντική διαφορά στη βαθμολογία (p-value<0,01) μεταξύ των 2 ομάδων διαπιστώνοντας ότι η κλίμακα SOFA φαίνεται να είναι ένας χρήσιμος προγνωστικός δείκτης της σήψης στο χώρο των ΜΕΘ.

Ο Vosylius et al μελέτησαν την κλίμακα SOFA σε 117 ασθενείς με διαγνωσμένη σοβαρή σήψη που εισήχθησαν σε ΜΕΘ. Σύγκριναν τις βαθμολογίες της 1^{ης} ημέρας και της 3^{ης} ημέρας νοσηλείας μεταξύ των μη επιζώντων και των επιζώντων ασθενών και βρέθηκε υψηλότερη η βαθμολογία στους μη επιζώντες ($p\text{-value}<0,01$). Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν ότι η κλίμακα SOFA είναι ένα καλό προγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της δυσλειτουργίας οργάνων σε ασθενείς με σοβαρή σήψη.¹¹

Ο Ferreira et al υπολόγισαν τη βαθμολογία της κλίμακας SOFA κατά την εισαγωγή και κάθε 48 ώρες μέχρι την έξοδο από την ΜΕΘ σε 352 ασθενείς μέσης ηλικίας 59 ετών που εισήχθησαν σε ΜΕΘ του Βελγίου και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης της δυσλειτουργίας οργάνων και της θνησιμότητας.⁹ Η μελέτη των Archaya et al που διεξήχθη σε ΜΕΘ του Νεπάλ και εκτίμησε τα αποτελέσματα της κλίμακας SOFA σε 50 ασθενείς με SIRS, ανέδειξε ότι η SOFA όχι μόνο είναι ένας προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας της σήψης, αλλά και ένας χρήσιμος δείκτης για τις ΜΕΘ, για την παρακολούθηση της κλινικής πορείας των ασθενών, την εκτίμηση της δυσλειτουργίας οργάνων.⁹¹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επιπτώσεις της σήψης στον ανθρώπινο οργανισμό είναι σοβαρές και συχνά μη αναστρέψιμες, οδηγώντας τους ασθενείς στον θάνατο. Η πρώιμη διάγνωσή της θα λύσει σε σημαντικό βαθμό το πρόβλημα της θνησιμότητας που μαστίζει τις ΜΕΘ, καθώς και τις πολλαπλές επιπλοκές που επιφέρει στην υγεία των ασθενών. Από την ανάλυση των ανωτέρω δεδομένων οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και της κλίμακας SOFA, την ημέρα εισαγωγής των βαρέων πασχόντων στη ΜΕΘ, φαίνεται να αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της σήψης.

Ωστόσο, η πρώιμη διάγνωση του σηπτικού συνδρόμου εξακολουθεί να είναι μια πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Ο σχεδιασμός μελλοντικών ερευνών με περισσότερους βιοδείκτες και κλίμακες βαρύτητας που σχετίζονται με τη σήψη σε μεγαλύτερο αριθμό νοσηλευόμενων ασθενών σε ΜΕΘ καθ'όλη την πορεία της νοσηλείας του, θα μπορούσε να μας οδηγήσει με περισσότερη βεβαιότητα και ασφάλεια στην επίτευξη της πρώιμης διάγνωσης και στη χρήση αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών της σήψης.

Περίληψη

Εισαγωγή

Μελέτες έχουν δείξει ότι η σήψη συνδέεται στενά με τους βιολογικούς δείκτες και τις κλίμακες βαρύτητας χωρίς ωστόσο να έχει βρεθεί κάποιος ως αξιόπιστος πρώιμος δείκτης.

Σκοπός

Η διερεύνηση του ρόλου των βιολογικών δεικτών και των κλιμάκων βαρύτητας ως προγνωστικοί δείκτες στη σήψη.

Υλικό - Μέθοδος

Το υλικό αποτέλεσαν 122 βαρέως πάσχοντες ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονταν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του Γενικού νοσοκομείου «ο Ευαγγελισμός» πάνω από 3 ημέρες. Από αυτούς, οι 71 ασθενείς παρουσίασαν σήψη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Οι βιοδείκτες που μετρήθηκαν ήταν : C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), προκαλσιτονίνη (PCT) και λευκά αιμοσφαίρια (WBC). Οι κλίμακες βαρύτητας που μετρήθηκαν ήταν APACHE II και SOFA. Οι μετρήσεις έγιναν την ημέρα εισαγωγής τους στην ΜΕΘ. Για την ανάλυση των δεδομένων εφαρμόστηκαν οι μέθοδοι Mann-Whitney Test και πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση.

Αποτελέσματα

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC=0,023) στους ασθενείς που παρουσίασαν σήψη στην πορεία της νοσηλείας τους, ενώ από τους υπόλοιπους βιοδείκτες (CRP=0,128, PCT=0,069) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Από τις κλίμακες βαρύτητας, η κλίμακα SOFA (p-value<0.001) βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς που αργότερα εμφάνισαν σήψη. Από την πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση μόνο η SOFA επικράτησε ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης της σήψης (OR=1.366, p-value<0.001, 95% CI: 1.157-1.613).

Συμπέρασμα

Οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και της κλίμακας SOFA την ημέρα εισαγωγής των βαρέων πασχόντων στη ΜΕΘ, φάνηκε να αποτελούν προγνωστικοί δείκτες της σήψης.

Λέξεις κλειδιά: Βιοδείκτες, σήψη, ΜΕΘ, κλίμακες αξιολόγησης βαρύτητας

Abstract

Background

Studies have shown that sepsis is closely correlated with biomarkers and severity scoring systems but without having found someone as a reliable early indicator.

Aim

The investigation of the role of biomarkers and severity scoring systems in sepsis prognosis.

Material - Method

The study material consisted 122 critically ill patients who were hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) of the General Hospital "Evangelismos" over 3 days. Of these, 71 patients experienced sepsis during their hospital stay. Data collection included the measurement of biomarkers C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and white blood cells (WBC) and severity scoring systems APACHE II and SOFA. The measurements took place in the day of admission to the ICU. For data analysis methods were applied Mann-Whitney Test and multiple logistic regression.

Results

There was a statistically significant difference in the levels of white blood cells (WBC = 0,023) in patients who developed sepsis in the course of their hospitalization, while since other biomarkers (CRP = 0,128, PCT = 0,069) showed no statistically significant difference. From the severity scoring systems, SOFA (p-value <0.001) was found increased in patients who later on experienced sepsis. On multiple logistic regression, only SOFA prevailed as a strong prognostic marker of sepsis (OR = 1.366, p-value <0.001, 95% CI: 1.157-1.613).

Conclusion

The values of white blood cells and SOFA the day of admission of critically ill patients in the ICU, it seemed to be prognostic indicators of sepsis.

Key words: Biomarkers, sepsis, ICU, severity scoring systems

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bauer M, Reinhart K. Molecular diagnostics of sepsis—where are we today? *Int J Med Microbiol.* 2010;300:411–3.
2. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* 2011;27:241–51.
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008, 36:296-327.
4. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint- Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. 2004 ;39(2):206-17
5. Sierra R, Rello J, Bailen MA, Benitez E, Gordillo A, Leon C, Pedraza S. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30:2038–2045
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, de Mendonca A, Bruining H. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-71
7. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800
8. Moreno R, Vincent JL, Matos R, de Mendonca A, Cantraine F, Thijs L. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working

- Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 1999; 25:686-696
9. 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.
 10. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1297-1310
 11. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Sequential organ failure assessment score as the determinant of outcome for patients with severe sepsis. *Croat Med J* 2004; 45:715-720.
 12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. The ACCP/SCCM consensus conference committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101(6):1644-55
 13. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP / SCCM consensus conference on Sepsis and Organ Failure. *Chest* 1992; 101(6): 1481-1482.
 14. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43
 15. Balk AR. Severe sepsis and septic shock, definitions, epidemiology and clinical manifestations. *Critical Care Clinics* 2000; 16, 179-192
 16. Opal S, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med*.1999; 27:1608-1616.
 17. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N.Engl. J. Med*. 2003; 348(16),1546 1554
 18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidiker J, Clemont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1313.

19. Sands K, Bates D, Lancken P, Graman P, Hibberd P, Kahn K. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 278, 234-240
20. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24h in the intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit. Care Med* 2003; 31:2332-2338.
21. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ε , Γώγος Χ. Ενημερωτικό Δελτίο για τη Σήψη, Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης, 2008
22. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ε , Γώγος Χ. Ενημερωτικό Δελτίο για τη Σήψη, Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης, 2011
23. Πρώτη ημερίδα της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης, «Οι δημοσιεύσεις της Ελληνικής Ομάδος» και «Αντιμετώπιση καθημερινών κλινικών προβλημάτων» 2009, Αθήνα
24. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41(2):580-637.
25. NIH. Biomarker definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69:89-95
26. Levy MM. Preface biomarkers in critical illness. *CritCareClin.* 2011; 27:xiii–xv.
27. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010; 14(1):R15
28. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009, 37:2290-2298.
29. Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:595-602
30. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohouon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993, 341:515–518

31. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin-a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25:329-334
32. Greenspan F, Garden D. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed. USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004
33. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections –hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005, 135:451-460.
34. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998, 24:888–889
35. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M. Procalcitonin increases after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1605–1608
36. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Paladini R. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit Care Med* 2009; 37:1845-1849
37. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498–505
38. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, Spiegel T, Schroeder S. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13:R83
39. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:221-226
40. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009; 13:R38
41. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007; 39(4):383-90.

42. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 3rd revised and extended. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000
43. Harbarth S, Albrich WC, Möller B. When once is not enough—further evidence of procalcitonin-guided antibiotic stewardship. *Crit Care* 2009; 13: 165.
44. Azevedo JR, Torres OJ, Czeczko NG, Tuon FF, Nassif PA, Souza GD. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir.* 2012; 39(6):456-461.
45. Guan J, Lin Z, Lue H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10ng/ml. *Shock.* 2011; 36(6):570-4.
46. Ruiz-Rodriguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Ribas VJ, Pirez M, Boveda JL, Rello J. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva.* 2012; 36(7):475-80.
47. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 950 – 957
48. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early post traumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 185 – 188.
49. Balci C, Sivaci R, Akbulut G, Karabekir HS. Procalcitonin Levels as an Early Marker in Patients with Multiple Trauma under Intensive Care , *The Journal of International Medical Research* 2009; 37: 1709 – 1717
50. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miendiger D, Huber BR. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174:84–93
51. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111:1805-1812.

52. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with non protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561–571
53. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999; 7:169–77.
54. Vigushin DM, Pepys MB and Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:1351-1357.
55. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999, 27:498-504.
56. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11:101-108.
57. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003, 123:2043-2049
58. Silvestre J, Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 2009, 35:909-913.
59. Pova P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2008, 21:157-162.
60. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1855-1857
61. Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, Lobo SM. C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J Infect* 2010, 61:205-211.
62. Coelho L, Pova P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007, 11:R92

63. Povoia P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Medicine*. 1998; 24:1052-1056
64. Bomela H, Ballot D, Cory B, Cooper P. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis.* 2000; 19:531-535.
65. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, Fok TF. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88:F209- F213
66. Clyne B, Olshaker J. The C-reactive protein. *J. Emerg. Med.* 1999; 17:1019-1025.
67. Luzzani A, Polari E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit. Care Med* 2003; 31: 1737-1741
68. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta analysis. *Lancet Infect Dis* 2007, 7:210-217.
69. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva*. 2012;36(3):177-184.
70. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 2001 International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256.
71. Roitt I M, Brostoff J, Male D K. *Immunology* 2001; 7:119
72. Γερμένης Ε Α. , *Ιατρική Ανοσολογία*, Απρίλιος 2000
73. Βλαχογιαννόπουλος Π Γ, Σαμάρκος Μ. Κυτταροκίνες: Δομή και λειτουργία. 7ο Θεματικό Συνέδριο ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: Λοιμώξεις. 2004, σελ. 501-16
74. Morel PA, Oriss TB. Crossregulation between Th1 and Th2 cells. *Crit Rev Immunol* 1998; 18:275-303.

75. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000 Jan;181(1):176-80
76. Bozza FA, Bozza PT, Casto Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2005;100(suppl1):217-21
77. Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care. Outcome data and scoring systems. *BMJ* 1999, 319:241–244
78. Knaus WA. In support of prognostic scoring systems. In: Farmer JC (ed) *Problems in critical care. Prognostic scoring systems in the ICU*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1989:671–680
79. Bouch C, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008, 8(5) The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia.
80. Armaganidis A. Intensive care in developed and developing countries: are comparisons of ICU performance meaningful? *Intens Care Med* 1998, 24:1126–1128
81. Watts CM, Knaus WA. The case for using objective scoring systems to predict intensive care unit outcome. *Crit Care Clin* 1994, 10:73–89
82. Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003; 31 (11):2579-84.
83. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981; 9:591–7.
84. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil P, Mathieu D. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984, 12:975–976

85. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II. A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13:818–29.
86. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993, 270:2957–2963
87. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos GP. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991, 100:1619–1636
88. Moreno RPJ. Performance of the ICU. Are we able to measure it? (Dissertation) Groningen, the Netherlands, University of Groningen, 1997:7
89. Markgraf R, Deuschinoff G, Pientka L, Scholten T. Comparison of acute physiology and chronic health evaluations II and III and simplified acute physiology score II: a prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German interdisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:26-33.
90. Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin* 2000; 16: 353-366
91. Acharya SP, Pradhan B, Marhatta MN. Application of “the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score” in predicting outcome in ICU patients with SIRS, *Kathmandu University Medical Journal* 2007, 5(4) 20, 475-483
92. Jones AE, Fitch MT, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation, *Crit Care Med*. 2009; 37(5): 1649–1654.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Ενδοθήλιο και Σήψη στη ΜΕΘ

Όνοματεπώνυμο Ασθενούς : _____

Φύλο / Ηλικία / Βάρος/Υψος : Α Θ /___/___/___

Ημερομηνία Εισαγωγής στη ΜΕΘ : ___/___/2010

Έκβαση : Θάνατος / Έξοδος - Ημ/νια έκβασης : ___/___/2010

Καυκάσιος/Αφρικανός/Ασιάτης

Ημερομηνία baseline μετρήσεων ___/___/___

Ημερομηνία σήψης ___/___/___ NIRS _____

Ο ασθενής ήρθε από ΤΕΠ / Χειρουργείο / Άλλη ΜΕΘ / Άλλο Νοσοκομείο / Θάλαμο όπου και βρισκόταν για _____ ημέρες.

Αιτία Εισαγωγής στη ΜΕΘ :

Σύντομο Ιστορικό :

Ημερομηνία διασωλήνωσης ___/___/___

Διάρκεια μηχανικής αναπνοής _____

Χρόνιες Νόσοι / Χρονίως Χορηγούμενα Φάρμακα :

Σ. Διαβήτης		Υπέρταση	
Καρκίνος (θέση)		Υπερ/υποθυρεοειδισμός	/
ΧΚΑ / Στεφ. Νοόσος	/	ΧΝΑ/Αιμοκάθαρση	/
ΧΑΠ/ Κάπνισμα	/	Υπερλιπιδαιμία	
Κολπ. Μαρμαρυγή		Επιληψία	
Χρόνια ηπατοπάθεια		Ρευματολογικό (ποιό)	
Ουδετεροπενία(ANC<500)		Μεταμόσχευση/ HIV	/
Κορτικοειδή(δόση)		Ανοσοκατασταλτικά	

Ημερομηνία/Ώρα				
Ημέρα	ΗΜΕΡΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	1 ^η ΗΜΕΡΑ ΣΗΨΗΣ	2 ^η ΗΜΕΡΑ ΣΗΨΗΣ	3 ^η ΗΜΕΡΑ ΣΗΨΗΣ
GCS				
Θερμοκρασία				
HR (bpm)				
Αρτ. Π. (mmHg) SP DP MAP				
CVP (mmHg)				
BR (bprn) Mode PEEP FiO ₂ (%)				
SpO ₂ (%)				
SaO ₂ (%)				
PaO ₂ (mmHg)				
PaCO ₂ (mmHg)				
ScvO ₂ (%)				
PcvO ₂ (mmHg)				
pH venous				
PcvCO ₂ (mmHg)				
SvO ₂ (%)				
pH arterial				
HCO ₃ arterial				
K ⁺ (mEq/L)				
Na ⁺ (mEq/L)				
Ca ²⁺ (mg/L)				
Cl ⁻ (mEq/L)				
Lac (mg/L)				
SIRS/Σήψη/ΣΣ/Σ Σοκ				
Ινότροπα				
Εστία				
PLTs				
Hct				
WBCs (Τύπος/ Άωρες μορφές)				

Κρεατινίνη				
Χολερυθρίνη				
Σε αιμοκάθαρση (ΝΑΙ/ΟΧΙ)				
SOFA				
APACHE II				
PCT Προκαλσιτονίνη				
CRP				
PaO ₂ /FiO ₂				

Scoring systems for ICU and surgical patients:

- APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)
<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>
- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)
<http://www.sfar.org/scores2/sofa2.html>