



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

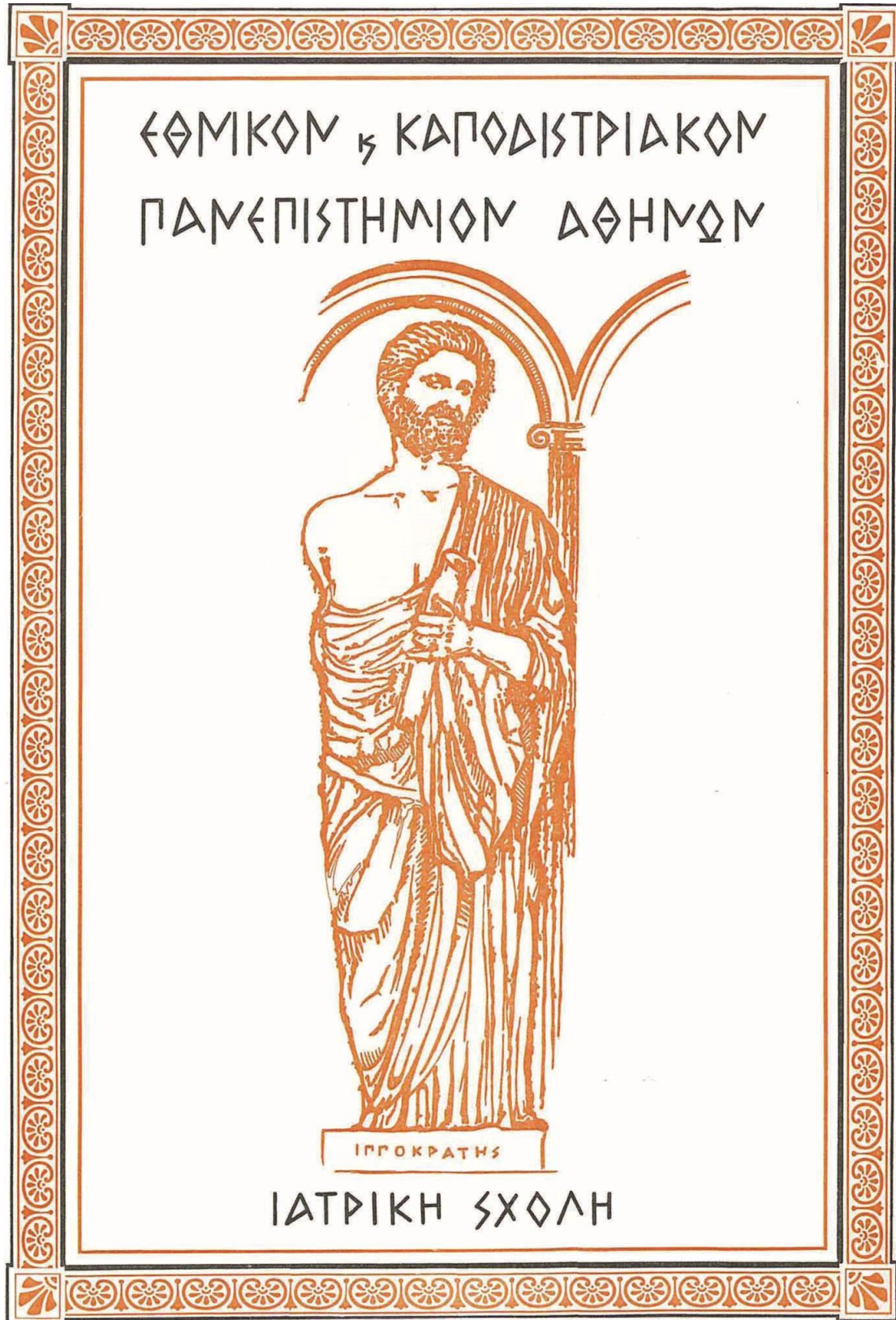
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΗΨΗΣ ΣΕ ΠΟΛΥΤΡΑΥΜΑΤΙΕΣ

ΕΝΤΙΣΟΝ ΓΙΑΧΑΪ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα» Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ.2, Νόμος 5343/32



ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΨΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΡΑΨΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΕΣΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΙΘΙΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΞΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ΨΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΥΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΪΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΣΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΚΙΑΝ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΗ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ, ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ, ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ, ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

Στις Δασκάλες μου

Αναστασία Κοτανίδου

Χριστίνα Μαρβάκη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή με τίτλο «Βιοδείκτες σήψης σε πολυτραυματίες» εκπονήθηκε στην Α Κλινική Εντατικής Θεραπείας του ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός» και στα Ερευνητικά Εργαστήρια «Γ.Π. Λιβανός» και «Μ.Σίμου», υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση του Καθηγητή Στυλιανού Ορφανού και της Καθηγήτριας Αναστασίας Κοτανίδου.

Αισθανόμενος βαθειά ευγνωμοσύνη θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες σε σημαντικούς ανθρώπους τους οποίους συνάντησα σε όλη την πορεία εκπόνησης της διατριβής μου, σε ανθρώπους που με μύησαν στην μαγεία της έρευνας και υπήρχαν πραγματικοί συνοδοιπόροι σ' αυτό το διάβα.

Τον κύριο Στυλιανό Ορφανό Καθηγητή και Επιβλέπων μέλος της διδακτορικής διατριβής για την ασφαλή καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές. Παράλληλα μου ενέπνευσε το ήθος του επιστήμονα το οποίο αποτελεί τον άλλο ακρωγονιαίο λίθο του νέου γιατρού και όχι μόνο.

Την Καθηγήτρια Αναστασία Κοτανίδου, μέλος της τριμελούς επιτροπής ευχαριστώ θερμά διότι υπήρξε πηγή έμπνευσης και αποτύπωμα πραγματικού επιστήμονα και γνήσιου ανθρώπου για μένα. Μου δίδαξε την υπέρβαση του προσωπικού και το δόσιμο στον «έτερο», υπήρξε παρούσα σε όλα τα στάδια εξέλιξης της μελέτης με στοχευμένες υποδείξεις και καταλυτικές παρεμβάσεις. Η συνεργασία μου μαζί της περιποιεί ιδιαίτερη τιμή σ'εμένα, καθώς με οδήγησε να κάνω καινούργια βήματα στη σκέψη μου, να βελτιώσω τις αδυναμίες μου και να αγαπήσω την έρευνα.

Ευχαριστώ τον Ακαδημαϊκό και Καθηγητή Γεώργιο Κόλλια μέλος της τριμελούς επιτροπής γιατί κατέθεσε διάθεση και χρόνο στην περάτωση της μελέτης.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω και στα μέλη την επταμελούς επιτροπής οι οποίοι δέχθηκαν να συμμετάσχουν καταβάλοντας πρόθυμη διάθεση να μελετήσουν και να διατυπώσουν χρήσιμες παρατηρήσεις για ένα καλό αποτέλεσμα.

Ξεχωριστή θέση στις ευχαριστίες έχει η κυρία Ζαφειρία Μάστορα, Διευθύντρια στη ΜΕΘ του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» για την συνεχή υποστήριξη της, την απρόσκοπτη παροχή συμβουλών αλλά και για την εποικοδομητική κριτική της.

Έχω πολλους λόγους να πω ευχαριστώ σε όλους και αυτό αποτελεί μικρό αντίδωρο μιας μεγάλης σε μένα προσφοράς.

Θα ήταν παράλειψη αν δεν αναφερόμουν και στην Αλίκη Βασιλείου Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια για την άψογη συνεργασία καθ'όλη την διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

Ολόθερμες ευχαριστίες και στο νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό της ΜΕΘ του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» για την βοήθεια και ανοχή τους κατά την συλλογή των δεδομένων.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου οι οποίοι αποτελούν το διαχρονικό μου έρεισμα και στους οποίους οφείλω πολύ περισσότερα από το «ZEIN».



Η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής έγινε εφικτή χάρις στη χρηματοδότηση του
Ιδρύματος «ΘΩΡΑΞ»

Χρονοδιάγραμμα διδακτορικής διατριβής

Ημερομηνία αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 12-04-2013

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 06-02-2014

Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 23-01-2015

Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 08-02-2016

Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 07-05-2018

Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 07-05-2018

Μελη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής :

Ορφανός Στυλιανός (Επιβλέπων)

Κοτανίδου Αναστασία

Κόλλιας Γεώργιος

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Ορφανός Στυλιανός

Κοτανίδου Αναστασία

Κόλλιας Γεώργιος

Δημοπούλου Ιωάννα

Νανάς Σεραφείμ

Λάγιου Παγώνα

Ροβίνα Νικολέττα

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Σφηκάκης Πέτρος

Λίστα δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά σχετικών με την παρούσα διατριβή

1. *Serum Admission 25-hydroxyvitamin D Levels and Outcomes in Initially Non-Septic Critically-ill Patients.* Vassiliou AG, **Jahaj E**, Mastora Z, Stagaki E, Orfanos SE, Kotanidou A. Shock. 2018 Jan 15. doi: 10.1097/SHK.0000000000001105.
2. *Does Serum Lactate Combined with Soluble Endothelial Selectins at ICU Admission Predict Sepsis Development?* Vassiliou AG, Mastora Z, **Jahaj E**, Koutsoukou A, Orfanos SE, Kotanidou A. In Vivo. 2015 03-04;29(2):305-308.

Λίστα ανακοινώσεων/περιλήψεων σχετικών με τη παρούσα διατριβή

1. *The h3 haplotype of the EPCR gene determines high sEPCR levels in critically-ill patients.* **E Jahaj**, A Vassiliou, Z Mastora, SE Orfanos, A Kotanidou.. 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. 21-24 March 2017, Brussel
2. *Το γαλακτικό οξύ είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης σήψης όταν συνδυαστεί με τους ενδοθηλιακούς παράγοντες sE- και sP-σελεκτίνη.* **Edison Jahaj**, Αλίκη Γ. Βασιλείου, Ζαφειρία Μάστορα, Στυλιανός Ε. Ορφανός, Νικόλαος Α. Μανιάτης, Αντωνία Κουτσούκου, Απόστολος Αρμαγανίδης, Αναστασία Κοτανίδου. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 14-16/11/2014. Βιβλίο Περιλήψεων σελίδα 129
3. *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and outcomes in the critically-ill.* Alice G. Vassiliou, Maria Pratikaki, **Edison Jahaj**, Zafeiria Mastora, Stylianos E. Orfanos, Anastasia Kotanidou.
4. *Serum Vitamin D Status: Healthy Adult Population Vs. ICU Patients And Impact On Their Outcome.* M Pratikaki, A Melpidou, AG Vassiliou, **E Jahaj**, C Psachoulia, L Kyriou, V Stamoulis, S Ioannidou. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 55, S483.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι. ΣΗΨΗ	
1.1 Ονοματολογία	20
1.2 Επιδημιολογία της σήψης	23
1.3 Παθοφυσιολογία της σήψης.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΗΨΗΣ	
2.1 Εισαγωγή.....	29
2.2 Ιστορική αναδρομή βιοδεικτών στη σήψη.....	30
2.3 Γαλακτικό οξύ.....	31
2.4 Σελεκτίνες	32
2.5 C αντιδρώσα πρωτεΐνη.....	33
2.6 Προκαλσιτονίνη	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	
3.1 Η βιταμίνη D ως βιοδείκτης.....	36
3.2 Η επίδραση της βιταμίνης D στην κρίσιμη νόσο.....	37
3.3 Η επίδραση της βιταμίνης D στην φλεγμονή και σήψη.....	37

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός	40
2. Υλικό και Μέθοδοι	40
3.Αποτελέσματα.....	44
4.Συζήτηση.....	64
5.Συμπεράσματα	68
Περίληψη	69
Abstract.....	71
Βιβλιογραφία	72

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο	Γιαχάι
Όνομα	Έντισον
Πατρώνυμο	Νούρι
Ημερομηνία Γέννησης	15/06/1987
E-mail	edison.jahaj@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

2014-σήμερα: Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών.

2010-2016: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών Βαθμός «**Λίαν Καλώς**»

2010-2012: Μεταπτυχιακό Δίπλωμα στο ΠΜΣ της Ιατρικής Σχολής Αθηνών «Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και Επείγουσα Νοσηλευτική». Βαθμός «**Άριστα**»

2006-2010: Πτυχίο Νοσηλευτικής. Σχολή Επαγγελματών Υγείας & Πρόνοιας Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα (Α.Τ.Ε.Ι) Αθήνας, Νοσηλευτική Α΄. Βαθμός «**Άριστα**»

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά - Certificate of Proficiency in English (University of Michigan)

ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

1. ΧΡΗΣΗ Η/Υ

- Microsoft office XP (Πιστοποίηση ECDL Core)

- IC3 International Computing Core Certification

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

1. Συγγραφή 3 κεφαλαίων στο βιβλίο: *Επείγουσα Νοσηλευτική*, εκδόσεις Κωνσταντάρας, Αθήνα 2015
 - Προνοσοκομειακή αντιμετώπιση ασθενή με τραύμα
 - Κακώσεις Σπονδυλικής στήλης

- Κακώσεις Γναθοπροσωπικής
2. Ερευνητική μεταπτυχιακή εργασία με θέμα «Παρακολούθηση της μικροκυκλοφορίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας»
 3. Ερευνητική πτυχιακή εργασία με θέμα «Οι γνώσεις των νοσηλευτών στη Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ) και στη χρήση του Αυτόματου Εξωτερικού Απινιδιστή (ΑΕΑ)»

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. ***The h3 haplotype of the EPCR gene determines high sEPCR levels in critically-ill patients.*** **E. Jahaj**, A Vassiliou, Z Mastora, SE Orfanos, A Kotanidou.. 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. 21-24 March 2017, Brussel
2. ***Serum 25-hydroxyvitamin D levels and outcomes in the critically-ill.*** Alice G. Vassiliou, Maria Pratikaki, **Edison Jahaj**, Zafeiria Mastora, Stylianos E. Orfanos, Anastasia Kotanidou.
3. ***Το γαλακτικό οξύ είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης σήψης όταν συνδυαστεί με τους ενδοθηλιακούς παράγοντες sE- και sP-σελεκτίνη.*** **Edison Jahaj**, Αλίκη Γ. Βασιλείου, Ζαφειρία Μάστορα, Στυλιανός Ε. Ορφανός, Νικόλαος Α. Μανιάτης, Αντωνία Κουτσούκου, Απόστολος Αρμαγανίδης, Αναστασία Κοτανίδου. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 14-16/11/2014. Βιβλίο Περιλήψεων σελίδα 129
4. ***Biomarkers Of Endothelial Dysfunction/Activation At ICU Admission As Predictors Of Sepsis Development.*** S.E. Orfanos, A.G. Vassiliou, Z. Mastora, **E. Jahaj**, N.A. Maniatis, A. Koutsoukou, A. Armaganidis, A. Kotanidou. American Thoracic Society 2014.San Diego 16-21 May.
5. ***Microcirculation monitoring in critically ill patients.*** Z. Mastora, **E. Jahaj**, A. Marvaki, V. Michail, P. Albani, N. Beretas, V. Paparegas, N.A. Maniatis, S. Nanas, S.E. Orfanos, A.Kotanidou., Intensive Care Medicine, Supplement 2, Volume 39,October 2013,ESICM LIVES 2013, 26th Annual Congress, Paris, France,5-9 October
6. ***Polymorphism of the ghrelin gene (rs26802) lowers the risk of severe sepsis in critically ill patients.*** S. Tsakiris, S.E. Orfanos, S. Spyridonidou, A.G. Vassiliou, **E. Jahaj**, S. Manolakopoulos, A. Kotanidou, Intensive Care Medicine, Supplement 2, Volume 39,October 2013,ESICM LIVES 2013, 26th Annual Congress, Paris,

France, 5-9 October

7. *Detection Of Aquaporin-1 In Neutrophils And Its Role In The Innate Immune Response Of Sepsis*. S.E.Orfanos, A.G Vasileiou, N.A Maniatis, Z.Mastora, **E.Jahaj**, T.Paparountas, V.Harokopos, A.Armaganidis, C.Roussos, V.Aidinis, A.Kotanidou. American Thoracic Society 2012. San Francisco. 18-23 May
8. *Παρακολούθηση της μικροκυκλοφορίας με τη μέθοδο εγγύς του υπερύθρου φωτός φασματομετρία (NIRS) σε σηπτικούς ασθενείς στη ΜΕΘ*. Ζ. Μάστορα, **E.Jahaj**, Β.Μιχαήλ, Α.Μαρβάκη, Ν.Μπερέτας, Π.Αλμπάνη, Β.Παπαρέγκας, Μ.Πρατικάκη, Ν.Μανιάτης, Σ.Ορφανός, Α.Κοτανίδου. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 9-11/11/2012. Βιβλίο περιλήψεων σελίδα 124.
9. *Βιοδείκτες και κλίμακες βαρύτητας ως προγνωστικοί δείκτες στη σήψη*. Ζ. Μάστορα, **E.Jahaj**, Β.Μιχαήλ, Α.Μαρβάκη, Ν.Μπερέτας, Π.Αλμπάνη, Β.Παπαρέγκας, Μ. Πρατικάκη, Α.Κοτανίδου Ν.Μανιάτης, Σ.Ορφανός. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 9-11/11/2012. Βιβλίο περιλήψεων σελίδα 126.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

3. Vassiliou AG, **Jahaj E**, Mastora Z, Stagaki E, Orfanos SE, Kotanidou A. Serum Admission 25-hydroxyvitamin D Levels and Outcomes in Initially Non-Septic Critically-ill Patients. Shock. 2018 Jan 15. doi: 10.1097/SHK.0000000000001105.
1. Κεϊμαλή Ελένη, Καδδά Όλγα, Βασιλόπουλος Γεώργιος, Χασιώτη Γεωργία, Μαρβάκη Αικατερίνη, **Γιαχάι Έντισον**, Ράπτης Νικόλαος. *Επείγουσες ενδοσκοπήσεις σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού*. Βήμα του Ασκληπιού, Τόμος 15, Τεύχος 1 (Ιανουάριος - Μάρτιος 2016) ISSN: 2241-6005.
2. Vassiliou AG, Mastora Z, **Jahaj E**, Koutsoukou A, Orfanos SE, Kotanidou A. *Does Serum Lactate Combined with Soluble Endothelial Selectins at ICU Admission Predict Sepsis Development?* In Vivo. 2015 03-04;29(2):305-308.
3. Alice G. Vassiliou, Anastasia Kotanidou, Zafeiria Mastora, Nikolaos A. Maniatis, Panagiota Albani, **Edison Jahaj**, Antonia Koutsoukou, Apostolos Armaganidis, Stylianos E. Orfanos. *Elevated soluble endothelial protein C receptor levels at ICU admission are associated with sepsis development*. Minerva Anesthesiol. 2014 Sep 15
4. Alice G Vassiliou, Zafeiria Mastora, Stylianos E Orfanos, **Edison Jahaj**, Nikolaos A Maniatis, Antonia Koutsoukou, Apostolos Armaganidis, Anastasia Kotanidou. *Elevated*

biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development. Cytokine. 2014 Jul 9;69(2):240-247.

5. Vassiliou AG, Maniatis NA, Orfanos SE, Mastora Z, **Jahaj E**, Paparountas T, Armaganidis A, Roussos C, Aidinis V, Kotanidou A. *Induced expression and functional effects of aquaporin-1 in human leukocytes in sepsis. Crit Care. 2013 Sep 12;17(5):R199.*

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΗΜΕΡΙΑΔΕΣ

1. Ομιλητής με θέμα «*Βιοδείκτες σήψης: από την έρευνα στην κλινική πράξη*», που πραγματοποιήθηκε από τη Ελληνική Εταιρία Νοσηλευτικής Έρευνας και Εκπαίδευσης με θέμα «Στα μονοπάτια της γνώσης και της έρευνας» στις 10.10.2015, Άργος.

2. Ομιλητής στην ενότητα «εξωνεφρική κάθαρση» με θέμα «*Η χρήση του Prisma*» στο Σεμινάριο Νοσηλευτικής Εκπαίδευσης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας 2015(4η ΝΕΜΕΘ) που πραγματοποιήθηκε από το τμήμα Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Αθήνας σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Νοσηλευτικής Έρευνας & Εκπαίδευσης και τη ΜΕΘ της Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ. Μαΐος 2015, Αθήνα.

3. Ομιλητής στην ενότητα «εξωνεφρική κάθαρση» με θέμα «*Η χρήση του Prisma*» στο Σεμινάριο Νοσηλευτικής Εκπαίδευσης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας 2016 (5η ΝΕΜΕΘ) που πραγματοποιήθηκε από το τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Νοσηλευτικής Έρευνας & Εκπαίδευσης και τη ΜΕΘ της Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ. Μαΐος 2016 Αθήνα.

4. Ομιλητής στο στρογγυλό τραπέζι με θέμα «Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη και αντιμετώπιση της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου». που έλαβε χώρα στο 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης - Αντιθρομβωτικής Αγωγής 22.9.2016 Αθήνα. Τίτλος ομιλίας: «Νεότερα δεδομένα στη νοσηλευτική αντιμετώπιση της θρομβοεμβολικής νόσου».

5. Ομιλητής στο φροντιστήριο «εξωνεφρική κάθαρση» με θέμα «*Η χρήση του μηχανήματος εξωνεφρικής κάθαρσης – τεχνικές δυσκολίες*» που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του 16^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Εντατικής Θεραπείας. Νοέμβριος 2016 Αθήνα.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

1. Συν ερευνητής (Sub-investigator) στην πολυκεντρική μελέτη OVERCOME trial με τίτλο «Randomized Controlled Trial for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Gram-negative Bacilli» η οποία πραγματοποιείται στη Α Πανεπιστημιακή Κλινική

Εντατικής Θεραπείας του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός».

ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ/ ΕΤΑΙΡΙΕΣ

1. Από το **2015** είμαι μέλος Συντακτικής Επιτροπής του Τριμηνιαίου περιδικού «Υγεία και Έρευνα», «Health and Research», της Ελληνικής Εταιρείας Νοσηλευτικής Έρευνας και Εκπαίδευσης και του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “ΜΕΘ και Επείγουσα Νοσηλευτική.
2. Από το **2017** είμαι μέλος Συντακτικής Επιτροπής του Τριμηνιαίου περιδικού «Το βήμα του Ασκληπιού»
3. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Νοσηλευτικής Έρευνας και Εκπαίδευσης
4. Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΣΗΨΗ

1.1 Ονοματολογία

Η λέξη σήψη προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη «σῆψις» και αποδίδεται για πρώτη φορά στον Ιπποκράτη (460-370 π.Χ), σύμφωνα με τον οποίο, η αλλοίωση των ζωντων ιστών επιφέρει: την «πέψη» ως διαδικασία επεξεργασίας της τροφής, η οποία βοηθάει την ανάπτυξη και τη διατήρηση του οργανισμού και τη «σήψη» ως διαδικασία αποσύνθεσης των ιστών, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του οργανισμού και την εμφάνιση διαπυημένων πληγών.¹

Ο πρώτος ορισμός της σήψης καθορίστηκε ομόφωνα από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Πνευμονολόγων (*American College of Chest Physicians-ACCP*) και την Εταιρεία Εντατικής Ιατρικής (*Society of Critical Care Medicine-SCCM*) το 1992.² Το 2001 στη διεθνή συνάντηση που έγινε για τον ορισμό της σήψης (*SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*) προτάθηκε και το μοντέλο ταξινόμησης PIRO (*Predisposition-Infection-Response-Organ Failure*) που φιλοδοξεί για έναν πιο σαφή ορισμό και μια πληρέστερη ταξινόμηση της σήψης.³

Παρακάτω αναφέρονται οι ορισμοί όπως συμφωνήθηκαν από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα.

Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης – (Systemic Inflammatory Response Syndrome , SIRS)

Τα σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, αποτελεί τη συνδυασμένη απάντηση των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού σε ποικίλους παράγοντες, που δρουν τοπικά ή συστηματικά και όχι απαραίτητως λοιμώδους αιτιολογίας (πχ. τραύμα, θερμική κάκωση, άσηπτη φλεγμονή). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο ή περισσότερων από τα κάτωθι:

- θερμοκρασία σώματος $> 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$
- καρδιακή συχνότητα $> 90/ \text{λεπτό}$
- αναπνευστική συχνότητα $> 20/ \text{λεπτό}$ ή $p\text{CO}_2 < 32\text{mmHg}$
- λευκά αιμοσφαίρια $> 12000/\text{mm}^3$ ή $< 4000/ \text{mm}^3$ ή $> 10\%$ άωρες μορφές.³⁻⁵

Ανεπίπλεκτη σήψη

Ως σήψη ορίζεται ένα πολύπλοκο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού (systemic inflammatory response syndrome - SIRS) στη σοβαρή λοίμωξη και η οποία υποδηλώνεται με την παρουσία δύο ή περισσότερων χαρακτηριστικών από τα κάτωθι:

- θερμοκρασία σώματος $> 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$
- καρδιακή συχνότητα $>90/\text{λεπτό}$
- αναπνευστική συχνότητα $>20/\text{λεπτό}$ ή $\text{pCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- λευκά αιμοσφαίρια $>12000/\text{mm}^3$ ή $<4000/\text{mm}^3$ ή $>10\%$ άωρες μορφές.³⁻⁵

Σοβαρή σήψη

Η ανεπίπλεκτη σήψη που συνοδεύεται από δυσλειτουργία ενός τουλάχιστον οργάνου. Η ανεπάρκεια των οργάνων ορίζεται ως εξής:

Αναπνευστική ανεπάρκεια: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$, διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακα.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια: ποσότητα αποβαλλόμενων ούρων $< 0.5\text{ml} / \text{ώρα/Kg}$ βάρους σώματος, εντός των τελευταίων δύο ωρών εφόσον έχει αποκατασταθεί ο ενδαγγειακός όγκος υγρών του ασθενούς.

Μεταβολική οξέωση: $\text{pH} < 7.30$ ή έλλειμμα βάσης $> 5\text{mmol} / \text{l}$ και τιμή γαλακτικού οξέος > 2 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή.

Οξεία διαταραχή πήξης: αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$ ή $\text{INR} > 1.5$

Διαταραχή του Κ.Ν.Σ.: Οξεία μεταβολή του επιπέδου συνείδησης.

Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων και συστημάτων: (π.χ. ήπατος, εντέρου).³⁻⁵

Σηπτική καταπληξία

Η σοβαρή σήψη που συνοδεύεται από συστολική αρτηριακή υπόταση ($< 90\text{mmHg}$), για την αντιμετώπιση της οποίας, απαιτείται η χορήγηση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων.³

Νεότεροι ορισμοί σήψης

Η ανάγκη επικαιροποίησης των ανεφερθέντων ορισμών οδήγησε το 2016 στην δημοσίευση της Τρίτης Διεθνούς Ομοφωνίας Ορισμών της Σήψης (Sepsis-3).⁶ Οι αλλαγές στους ορισμούς και στην διάγνωση της σήψης είναι οι εξής:

1. Πλέον ως σήψη ορίζεται η απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων ως αποτέλεσμα δυσανάλογης απόκρισης του ξενιστή στη λοίμωξη.
2. Ως κριτήριο διάγνωσης της σήψης χρησιμοποιείται η κλίμακα κλινικο-εργαστηριακής αξιολόγησης SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score). Ανοδική μεταβολή της τιμής αξιολόγησης του ασθενούς ίση ή μεγαλύτερη του 2 είναι διαγνωστική για οργανική δυσλειτουργία συμβατή με Σήψη – Αν η αρχική τιμή (baseline) SOFA δεν είναι γνωστή, τότε θεωρείται ίση με τη τιμή μηδέν.⁶
3. Επειδή η κλίμακα SOFA περιλαμβάνει την αξιολόγηση και εργαστηριακών παραμέτρων, η ανάγκη άμεσης αναγνώρισης του σηπτικού ασθενούς στη κοινότητα ή σε δομές υγείας χωρίς εργαστηριακή υποστήριξη οδήγησε τους ειδικούς στη θέσπιση γρήγορης και απλούστερης κλινικής κλίμακας βασισμένη στη SOFA η οποία ονομάστηκε qSOFA (quick SOFA) και απαιτεί 2 από τα εξής 3 κριτήρια: Συστολική αρτηριακή πίεση ≤ 100 mmHg, αριθμό αναπνοών $> 22/\text{min}$, διαταραχή επιπέδου συνείδησης. Η τιμή $qSOFA \geq 2$ συσχετίζεται με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα.
4. Η σοβαρή σήψη δεν συμπεριλαμβάνεται στους νέους ορισμούς.
5. Πλέον η σηπτική καταπληξία ορίζεται ως υποκατηγορία σήψης με εκσεσημασμένες κυκλοφορικές, κυτταρικές και μεταβολικές δουλειτουργίες που σχετίζονται με μεγαλύτερη θνησιμότητα σε σχέση με τη σήψη. Κλινικά η διάγνωση τίθεται στον ασθενή όταν υπάρχει ανάγκη για ινότροπα προκειμένου να διατηρηθεί η μέση αρτηριακή πίεση ≥ 65 mmHg καθώς και η ανεύρεση επιπέδων γαλακτικού οξέος ≥ 2 mmol/L απουσία υποογκαιμίας.⁶

1.2 Επιδημιολογία της σήψης

Η επίπτωση της σήψης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου και παρουσιάζει διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης αναλογα με την ηλικία, το φύλο, τις συννοσηροτητες και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ετησίως συμβαίνουν 19,4 εκατομμύρια περιπτώσεις σήψης και 5.3 εκατομμύρια θάνατοι που σχετίζονται με αυτήν.⁷ Το τεράστιο αυτό ποσοστό θνησιμότητας έχει επιβάλλει, τα τελευταία χρόνια, την εντατικοποίηση της έρευνας με στόχο τόσο την καλύτερη κατανόηση των πολυσύνθετων παθοφυσιολογικών μηχανισμών της σήψης, όσο και την εφαρμογή των γνώσεων που έχουν αποκτηθεί στη θεραπευτική της προσέγγιση του σηπτικού συνδρόμου.⁶

Σε μια μετα-ανάλυση του 2016 από τους Fleischmann et al., η μέση επίπτωση του πληθυσμού με σήψη στις ανεπτυγμένες χώρες (ΗΠΑ, Γερμανία, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, Ταϊβάν, Νορβηγία, Ισπανία και Σουηδία) εκτιμήθηκε σε 270 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με ποσοστό ενδοноσοκομειακής θνησιμότητας 26%.⁸

Ωστόσο, το η συχνότητα εμφάνισης ποικίλλει ευρέως από μελέτη σε μελέτη, από 90 έως 1000 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, ανάλογα με το χρονικό διάστημα της μελέτης, τη χώρα προέλευσης και την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την αναγνώριση της σήψης.⁸

Στον ανεπτυγμένο κόσμο, η νοσηλεία ασθενών με σήψη είναι πιο συχνή από την νοσηλεία για το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο και αντιπροσωπεύει περίπου το 6% του συνολικού κόστους νοσηλείας σε ηλικιωμένους ασθενείς.⁹

Κατά προσέγγιση, σήψη θα εμφανίσει το 2-3% των ενηλίκων που εισάγονται στο νοσοκομείο¹⁰, το 25-40% των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ¹¹⁻¹³ και το 8% των παιδιατρικών ασθενών που εισαγονται σε παιδιατρικές ΜΕΘ. Η σήψη επίσης, συμβάλλει στην ενδοноσοκομειακή θνησιμότητα σε ποσοστό 35-50%.¹⁴

Η συχνότητα εμφάνισης σήψης στα βρέφη είναι μέτρια (5 ανά 1000 άτομα), χαμηλότερη σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες (<5 ανά 1000 άτομα), και αυξάνει εκθετικά από την ηλικία των 50 έως 85 ετών (15 ανά 1000 άτομα).¹⁵

Η επίπτωση της σήψης είναι επίσης υψηλότερη σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρκίνο, AIDS, σακχαρώδη διαβήτη, με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Για παράδειγμα, η συχνότητα εμφάνισης σήψης είναι περίπου 40 φορές υψηλότερη ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.¹⁶ Είναι επίσης τέσσερις έως δέκα φορές υψηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο.^{17,18}

Επιπλέον, ο κίνδυνος νοσηλείας λόγω σήψης είναι 2,5 φορές υψηλότερος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.¹⁹ Μελέτες έχουν δείξει ότι πάνω από τους μισούς ασθενείς που αναπτύσσουν σήψη έχουν τουλάχιστον μία χρόνια πάθηση όπως ΧΑΠ (10-12%), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (15%), χρόνια νεφροπάθεια (5-12%), σακχαρώδη διαβήτη (3-20%).^{15,20-23}

Σύμφωνα με δεδομένα της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης για το έτος 2011 η θνητότητα των ασθενών που νοσηλεύονται σε παθολογικές και χειρουργικές κλινικές με σοβαρή σήψη και με σηπτική καταπληξία ανέρχεται στη χώρα μας σε ποσοστά 35,3% και 67,2% αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά για όσους νοσηλεύονται σε ΜΕΘ είναι αντίστοιχα, 37% και 49,2%.²⁴

Η αυξημένη θνητότητα και το δαπανηρό κόστος των υπηρεσιών υγείας που διέπουν τη σήψη, καθιστούν την επιβεβλημένη ανάγκη για την έγκαιρη διάγνωση και την επιτυχή αντιμετώπιση της.

Έτσι, η σημασία και η αναγκαιότητα αντιμετώπισης του προβλήματος οδήγησε σε μία οργανωμένη προσπάθεια πολλών επιστημονικών εταιρειών σε παγκόσμια κλίμακα, με στόχο τον καλύτερο δυνατό καθορισμό της σωστής και ολοκληρωμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης του σηπτικού ασθενούς, η οποία είναι γνωστή ως «Surviving Sepsis Campaign». Η καμπάνια αυτή εκδίδει τις κατευθυντήριες γραμμές για τη σήψη και τη σηπτική καταπληξία, οι οποίες αναπροσαρμόζονται ανά τακτικά χρονικά διαστήματα, με τελευταία αυτήν τον Ιανουάριο του 2016.²⁵

Όσον αφορά τους παθογόνους μικροοργανισμούς που σχετίζονται με τη σήψη ως ενδονοσοκομειακή λοίμωξη, οι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί αποτελούν την κύρια αιτία σήψης στις ΗΠΑ για τη χρονική περίοδο από το 1979 έως το 1987, ενώ τα τελευταία έτη φαίνεται να κυριαρχούν οι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί (52,1%).²⁰

Στη πανευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) στην οποία εξετάστηκαν τα δεδομένα των 3.147 ενήλικων ασθενών που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ, παρατηρήθηκε ότι 1777 ασθενείς (37,4%) είχαν σήψη, από τους οποίους οι 777 (24,7%) είχαν εκδηλωμένη σήψη κατά τη εισαγωγή, η οποία οφειλόταν στο μεγαλύτερο ποσοστό σε λοιμώξεις του πνεύμονα (68%) και σε

ενδοπεριτοναϊκές λοιμώξεις (22%). Στο 60% των σηπτικών ασθενών καταγραφόταν η ύπαρξη θετικών καλλιιεργειών. Οι συχνότερα εντοπιζόμενοι μικροοργανισμοί είναι ο *Staphylococcus aureus* (30%), είδη *Pseudomonas* (14%) και *E.coli* (13%).¹¹

1.3 Παθοφυσιολογία της σήψης

Η παθοφυσιολογία της σήψης περιλαμβάνει μια περίπλοκη διαδικασία της κυτταρικής ενεργοποίησης με απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών (πχ κυτταροκίνες), την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων, του συμπληρώματος, του συστήματος πήξης και των ενδοθηλιακών κυττάρων.²⁶

Ο ρόλος της φλεγμονώδους απάντησης στη σήψη.

Η φλεγμονώδης αντίδραση αποτελεί σημαντικό στοιχείο της ανοσολογικής απόκρισης στους παθογόνους μικροοργανισμούς, επειδή η έγκαιρη φλεγμονώδης αντίδραση ελαχιστοποιεί την αθρόα εισβολή μικροοργανισμών με αποτέλεσμα να μην προκληθεί μεγαλύτερη καταστροφή των ιστών. Το μη ειδικό αμυντικό σύστημα αποτελεί τη πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού ενάντια των μικροοργανισμών μέσω της ενεργοποίησης των μακροφάγων και των TLRs(Toll- Like Receptors) υποδοχέων.

Κατά τη φάση της σήψης οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούν τον πυρηνικό παράγοντα κB (NFκB) οπού με τη σειρά του πυροδοτεί τη παραγωγή mRNA με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες διακρίνονται σε:

- προφλεγμονώδεις(TNF-α, IL-1β,IL-6,IL-8,IL-12, IL-15, INF-γ, MIF κ.α),
- αντιφλεγμονώδεις (IL-4,IL-6, IL-10, IL-11,IL-13 κ.α) και σε
- διαλυτούς αναστολείς των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (οι διαλυτοί υποδοχείς του TNF-α τύπου I και II, ο διαλυτός υποδοχέας IL-1 τύπου II και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1).

Κύριος ρόλος των προφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι να ενισχυθεί η διήθηση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο στο σημείο της λοίμωξης και να περιοριστεί η εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών. Ταυτόχρονα με την έκλυση κυτταροκινών , παράγονται πρωτεΐνες οξείας φάσης (πχ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)και ενεργοποιείται το σύστημα του συμπληρώματος.²⁶

Ο ρόλος της πήξης στη σήψη

Οι πηκτικές διαταραχές είναι κοινές στη σήψη, με αποτέλεσμα το 30-50% των σηπτικών ασθενών να εμφανίζει διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Οι κυτταροκίνες IL-1 και IL-6 αποτελούν ισχυρούς επαγωγικούς παράγοντες πήξης. Ο λιποπολυσακχαρίτης (Lipopolysaccharide-LPS) όπως και οι παθογόνοι μικροοργανισμοί ενεργοποιούν τις διάφορες οδούς πήξης προκαλώντας την έκφραση του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor-TF) στα μονοκύτταρα και στο ενδοθήλιο (εικόνα 1). Ο ιστικός παράγοντας αυξάνει την παραγωγή θρομβίνης η οποία στη συνέχεια παράγει ινική από τη μετατροπή του ινωδογόνου. Επίσης παρατηρείται αυξημένη παραγωγή αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) το οποίο αναστέλλει την ινωδόλυση.

Τα ανωτέρω έχουν ως συνέπεια τη προσκόλληση θρόμβων στα αγγεία προκαλώντας διαταραχές ιστικής οξυγόνωσης. Πρόσφατα έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη πρωτεΐνη C η οποία μετατρέπεται στην ενεργοποιημένη μορφή (activated Protein C-aPC) της όταν η θρομβίνη συνδέεται με τη θρομβομοντουλίνη, μια επιφανειακή ενδοθηλιακή πρωτεΐνη. Έπειτα η aPC αποδεσμεύεται από τον ενδοθηλιακό υποδοχέα της πρωτεΐνης C (*Endothelial Cell Protein C receptor - EPCR*) πριν δεσμεύσει τη διαλυτή πρωτεΐνη S, οδηγώντας έτσι στην απενεργοποίηση του παράγοντα Va και VIIIa.^{26,27}

Ο ρόλος της απόπτωσης στη σήψη

Ο κυτταρικός θάνατος έχει μεγάλη σημασία στην παθοφυσιολογία της σήψης. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι κυτταρικού θανάτου: η απόπτωση και η νέκρωση. Η απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος είναι μια φυσιολογική διαδικασία αναγκαία για την ανάπτυξη των οργάνων, την ομοιόσταση των ιστών και την απομάκρυνση των ελαττωματικών ή πιθανώς βλαβερών κυττάρων στους πολυκύτταρους οργανισμούς.

Η αυξημένη απόπτωση μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεια της σήψης με τη καθυστερημένη απομάκρυνση κυττάρων όπως π.χ., ουδετερόφιλα, και πρόωρη απομάκρυνση κυττάρων όπως π.χ. λεμφοκύτταρα. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχουν δείξει ότι η αυξημένη απόπτωση των λεμφοκυττάρων συμβάλλει στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος.¹²⁻¹³

Κατά τη διάρκεια της σήψης η απόπτωση των λεμφοκυττάρων μπορεί να προκληθεί από η απουσία της IL-2 ή από την απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών, ο TN-α και η οδός Fas (Fas ligand).

Σε αντίθεση με την απόπτωση η νέκρωση προκαλεί βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης η οποία χάνει την ικανότητά της να δρα ως φραγμός στην ανεξέλεγκτη διαπερατότητά της με αποτέλεσμα την εξοίδηση του κυττάρου και την τελική διάσπασή του. Η επακολουθούσα έξοδος του περιεχομένου του κυττάρου προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε ίνωση και ουλοποίηση.^{26,27}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΗΨΗΣ

2.1 Εισαγωγή

Με τον όρο βιοδείκτη ορίζεται κάθε μετρήσιμη ουσία σε ένα βιολογικό σύστημα που οι διαφορές στην συγκέντρωσή της αντανακλούν στην φυσιολογική λειτουργία του συστήματος.²⁸ Ένας βιοδείκτης θεωρείται ιδανικός και αξιόπιστος όταν έχει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, είναι ευκολα μετρήσιμος, είναι προσιτός στη καθημερινή κλινική πράξη και να σχετίζεται άμεσα με την κλινική κατάσταση και την πρόγνωση του ασθενούς. Στη σήψη οι βιοδείκτες κατέχουν σημαντική θέση, καθώς μπορούν να υποδείξουν την παρουσία, την απουσία ή ακόμη και τη σοβαρότητά της. Επιπλέον, οι βιοδείκτες δίνουν πληροφορίες για το αν η λοίμωξη οφείλεται σε ιούς, βακτήρια ή μύκητες. Είναι επίσης σε θέση να μπορούν να διακρίνουν τη συστηματική σήψη από την τοπική λοίμωξη. Οι διαγνωστικοί και προγνωστικοί έλεγχοι σε διάφορους βιοδείκτες αναφέρονται συνήθως σε μεταβλητές, ομαδοποιημένες ή συνεχείς.

Γενικά, μπορούν να εκτιμηθούν με την ευαισθησία, την ειδικότητα, τη θετική προγνωστική αξία, την αρνητική προγνωστική αξία και την ανάλυση καμπυλών ROC (receiver operating characteristic curve- ROC).

Η ειδικότητα ενός βιοδείκτη, πρέπει όχι μόνο να είναι υψηλή αλλά και να μην χρειάζεται την ταυτόχρονη εκτέλεση άλλων ακριβότερων διαγνωστικών ή θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η ευαισθησία επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο, ιδιαίτερα στην πρόωμη διάγνωση.

Τα τελευταία έτη η χρήση των βιοδεικτών σε πλειάδα νοσημάτων τόσο στην διάγνωση όσο και στην πρόγνωση αποτελούν βασικά εργαλεία, τα οποία παρέχουν σημαντικές πληροφορίες ειδικά όταν συνδυάζονται με τα κλασικά κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα.²⁸

2.2 Ιστορική αναδρομή βιοδεικτών στην σήψη

Η σήψη θεωρείται αποτέλεσμα ανεξέλεγκτης φλεγμονώδους απόκρισης με συνεπεία την υπερπαραγωγή κυτταροκινών και την δυσλειτουργία οργάνων.²⁹ Για την πρόωμη διάγνωση, αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με σήψη, ολοένα και αναζητούνται ειδικοί και ευαίσθητοι δείκτες.

Το 1904, ο William Osler αναφέρει ότι οι ασθενείς δεν πεθαίνουν από την λοίμωξη αλλά από την αντίδραση σε αυτήν.^{29,30} Το 1930, Ο Tillett και Francis ανακαλύπτουν την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) σε ασθενή με πνευμονία το 1930.³¹ Αναγνωρίστηκε ως πρωτεΐνη υπεύθυνη για την κατακρήμνιση του πολυσακχαρίτη C κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης πνευμονίας από στρεπτόκοκκο.

Με την εξέλιξη της έρευνας στην παθοφυσιολογία της σήψης αρκετοί βιοδείκτες έχουν ανακαλυφθεί και μελετηθεί.^{28,32}

Το 1980, οι τρεις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ο TNF, η IL-1β, η IL-6 και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελούσαν τους κυριότερους βιοδείκτες του SIRS. Το 1990, οι ερευνητές παρατήρησαν αυξημένη έκφραση στην κυτταρική επιφάνεια του CD64 στην λοίμωξη.³²

Το 1993, η προκαλιτονίνη (PCT) περιγράφεται ως δείκτης βακτηριακών λοιμώξεων και, πρόσφατα, έχει αναλυθεί η ικανότητα της έκφρασης CD64 να ανιχνεύσει την παρουσία λοίμωξης με καλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία.^{29,32,33}

Το 2001, η Διεθνής Διάσκεψη για τη σήψη περιελάμβανε, για πρώτη φορά, στις συστάσεις της, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και την προκαλιτονίνη ως βιοδείκτες σήψης.^{3,34}

Το 2008 προτάθηκε η PCT ως δείκτης διαφοροδιάγνωσης οξείας βακτηριακής λοίμωξης από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις.³⁴ Η κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά και μικροβιολογικά ευρήματα, αποτελούν κριτήρια που βοηθούν στην διάγνωση, αλλά αρκετές φορές είναι μη ειδικά και καθυστερούν να εμφανιστούν με αποτέλεσμα την καθυστερημένη αντιμετώπιση στα πρώιμα στάδια της σήψης. Αντίθετα οι βιοδείκτες αυξάνονται στα πρώιμα στάδια της φλεγμονώδους αντίδρασης και μερικοί από τους βιοδείκτες δείχνουν διαφορετική έκφραση σε μη λοιμώδη φλεγμονή και στη σήψη.³⁵⁻³⁷

Ωστόσο, μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει ιδανικό εργαλείο διάγνωσης της σήψης. Τα τελευταία έτη, έχουν εντοπιστεί περίπου 178 βιοδείκτες, αλλά μόνο το 20% αυτών έχουν εκτιμηθεί στη σήψη, χωρίς να επιτύχουν πλήρως τα χαρακτηριστικά ενός

ιδανικού βιοδείκτη. Η παρούσα μελέτη ασχολήθηκε με τους κάτωθι βιοδείκτες όσον αφορά την προγνωστική αξία στο φαινόμενο της σήψης σε ασθενείς στη ΜΕΘ.

2.3 Γαλακτικό οξύ

Το γαλακτικό οξύ παράγεται στο κυτταρόπλασμα από γλυκόλυση και μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ σε ποσοστό 60% και από τα νεφρά σε ποσοστό 30%. Στη σήψη παρατηρείται αύξηση των επιπέδων γαλακτικού οξέος.

Πληθώρα μελέτων έχουν συσχετίσει τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών.³⁸⁻⁴⁷ Σε μελέτη των Ferreruela et al. τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ.⁴⁸ Η σοβαρή σήψη σχετίζεται με ιστική υποξία, και η αυξημένη κάθαρση του γαλακτικού οξέος φαίνεται να σχετίζεται με τη δραστική μείωση των επιπέδων των βιοδεικτών, της θνησιμότητας και της συχνότητα εμφάνισης δυσλειτουργίας οργάνων. Αυτό διαπίστωσε και η μελέτη των Bolvardi et al., ότι οι ασθενείς με χαμηλή κάθαρση γαλακτικού οξέος είχαν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και εμφάνισης δυσλειτουργίας οργάνων. Γι' αυτό οι ερευνητές τονίζουν ότι η κάθαρση του γαλακτικού θα μπορούσε να αποτελέσει έναν δείκτη παρακολούθησης και πρόβλεψης της έκβασης των ασθενών.⁴⁹

Επίπεδα γαλακτικού οξέος πάνω από 2 mmol/L κατά την εισαγωγή ή κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ έχουν βρεθεί να σχετίζονται με ποσοστά θνησιμότητας έως 40%.^{43,50} Πρόσφατη μελέτη έδειξε αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας (44,5%) σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία καθώς και με επίπεδα γαλακτικού οξέος 4 mmol/L.⁵¹ Ομοίως, η μελέτη των Wacharasint et al. διαπίστωσε ότι τα επίπεδα γαλακτικού >1.4 mmol/L σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας.⁵²

Τέλος, σε αρκετές μελέτες, η μείωση επιπέδων γαλακτικού οξέος σε ασθενείς με σοβαρή σήψη συνδέεται με βελτίωση της έκβασης. Οι Abramson et al. παρατήρησαν ότι η μείωση του γαλακτικού οξέος κάτω από 2 mmol/L κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών από την θεραπεία σχετίζεται με σημαντική βελτίωση των ασθενών.⁵³

2.4 Σελεκτίνες

Οι σελεκτίνες ανήκουν στην οικογένεια των γλυκοπρωτεϊνών των οποίων ο κύριος ρόλος τους είναι να μεσολαβήσουν στο αρχικό βήμα της μετανάστευσης λευκοκυττάρων και της κύλισης τους στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Η οικογένεια της σελεκτίνης αποτελείται από τρία μέλη, που ονομάζονται σύμφωνα με τα κύτταρα στα οποία αρχικά είχαν ανακαλυφθεί: η E-(endothelium, ενδοθήλιο) σελεκτίνη, η P-(platelets, αιμοπεταλίων) σελεκτίνη και η L-(leukocytes-λευκοκύτταρα) σελεκτίνη.⁵⁴ Η E-σελεκτίνη (CD62E) είναι μια ενδοθηλιακή διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη 115-kDa. Η έκφραση της δεν ανιχνεύεται σε κατάσταση ηρεμίας του ενδοθηλίου, αλλά επάγεται έντονα και ταχέως από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των TNF- α , IL-1 β και του LPS.⁵⁵ Η P-σελεκτίνη (CD62P) εκφράζεται στα αιμοπετάλια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποθηκεύεται στα α κοκκία και στα σωματίδια Wiebel Palade, αντίστοιχα.⁵⁶

Ομοίως με την E-σελεκτίνη, η έκφραση της P-σελεκτίνης επάγεται από φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η L-σελεκτίνη (CD62L) εκφράζεται ουσιαστικά σε όλα τα λευκοκύτταρα του αίματος. Η L-και η P-σελεκτίνη μεσολαβούν την αρχική σύλληψη λευκοκυττάρων από τη ροή του αίματος, ενώ απαιτείται η συνεργική δράση της L σελεκτίνης και/είτε της E-σελεκτίνης είτε της P-σελεκτίνης για τη βέλτιστη και σταθερή κύλιση των λευκοκυττάρων.⁵⁷ Οι Donnelly et al., διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα διαλυτών L-σελεκτίνης είναι ανθεκτικοί στον οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).⁵⁸ Έτσι, προτάθηκε ότι η L-σελεκτίνη μπορεί να έχει διπλό ρόλο: πρώτον ως μόριο προσκόλλησης που εμπλέκεται στη κύλιση λευκοκυττάρων και το δεύτερο ως υποδοχέας σηματοδότης για τον LPS. Επιπλέον η P-σελεκτίνη βρέθηκε να είναι σε θέση να δεσμεύει το βακτηριακό LPS.^{59,60}

2.5 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein , CRP)

Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και ανακαλύφθηκε το 1930 από τους Tillet και Francis.³¹ Ανήκει στην οικογένεια των πεντραξινών και αποτελείται από πέντε υπομονάδες 206 αμινοξέων. Η CRP συντίθεται από τα ηπατοκύτταρα ,σε καταστάσεις φλεγμονής υπο τον μεταγραφικό έλεγχο της ιντερλευκίνης 6 (IL-6). Όσον αφορά τον χρόνος ημίσειας ζωής της CRP αυτός κυμαίνεται στις 19-20 ώρες και τα επίπεδα της αυξάνονται μετά από 12-24 ώρες, και κορυφώνονται εντός 2-3 ημερών. Η κάθαρση της τόσο σε υγιείς όσο και πάσχοντες είναι παρόμοια. Περίπου το 90% του υγιούς πληθυσμού έχει συγκεντρώσεις CRP στο πλάσμα <3mg/L.⁶¹ Η σύνθεση της μετά από ερέθισμα ξεκινά ταχέως και οι συγκεντρώσεις της CRP αυξάνονται πάνω από 5mg /L μέσα σε περίπου 6 ώρες.

Όταν το ερέθισμα σταματά, η συγκέντρωση των κυκλοφορούντων επιπέδων CRP πέφτει γρήγορα. Η παραγωγή CRP είναι μέρος της μη ειδικής απόκρισης για τις περισσότερες μορφές φλεγμονών, μολύνσεων και ιστικών βλαβών. Συνεχείς αυξήσεις της CRP μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων νόσων και κακοηθειών. Έχει βρεθεί ότι η CRP διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή με τη δράση του συμπληρώματος, την οψωνινοποίηση και με την επαγωγή της φαγοκυττάρωσης.^{103,104}

Η CRP χρησιμοποιείται στη κλινική πράξη κυρίως για την παρακολούθηση λοιμώξεων και αυτοάνοσων νοσημάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι , σε σοβαρές ασθένειες του ήπατος η CRP παράγεται σε σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό από ό, τι σε ασθενείς χωρίς ηπατοπάθεια .⁶²

Η χρήση της CRP είναι ευρέως διαδομένη, κυρίως λόγω του χαμηλού κόστους της και της εύκολης πρόσβασης στην καθημερινή κλινική πράξη. Η CRP έχει χρησιμοποιηθεί ως συγκριτικός δείκτης με άλλους δείκτες φλεγμονής, λόγω της γνωστής κινητικής της και ευρείας χρήσης της σε διάφορες λοιμώδεις παθήσεις.¹⁰⁶

Σε πολλές μελέτες, η αρχική αργή κινητική της CRP έχει μειώσει την διαγνωστική αξία της ως πρώιμο δείκτη σήψης . Στη μελέτη των Rintala et al. η CRP αυξήθηκε 24 ώρες μετά από την προκαλσιτονίνη (PCT) σε ασθενείς με βακτηριαιμία.⁶³ Ομοίως άλλη μελέτη, διαπίστωσε ότι η PCT αυξήθηκε γρηγορότερα από ό,τι η CRP σε ασθενείς με σήψη. Επιπρόσθετα, άλλη μελέτη παρατήρησε ότι αύξηση της

CRP >40mg/L για πάνω από δύο ή τρεις ημέρες μπορεί να υποδηλώνει λοίμωξη. Αυξημένα επίπεδα της CRP >200 mg/L για πάνω από πέντε ημέρες κατά τη διάρκεια ουδετεροπενίας σχετίζονται με θνησιμότητα που αγγίζει το 50%.^{64,65}

Σε μια άλλη μελέτη τα επίπεδα της CRP ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με βακτηριαμία και σε ασθενείς με τεκμηριωμένη εστία λοίμωξης από ό,τι σε ασθενείς με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας.⁶⁶ Αντιθέτως, η μελέτη των Yonemori et al., δεν διαπίστωσε καμία προγνωστική αξία κατά την συνεχή μέτρηση της CRP σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.⁶⁷ Οι Persson et al., μελέτησαν προοπτικά την προγνωστική αξία των δεικτών φλεγμονής για να καθορίσουν την κλινική πορεία των ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η CRP δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μεταξύ ασθενών που είχαν ή όχι επιπλοκές.⁶⁸

Μια άλλη μελέτη, εκτίμησε την ικανότητα της CRP και άλλων φλεγμονωδών βιοδεικτών για την πρόβλεψη βακτηριαμίας κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών από την εμφάνιση εμπύρετου σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.⁶⁹ Κατά τη διάρκεια των πρώτων δέκα ωρών, η CRP είχε ευαισθησία 42% και ειδικότητα 76% για βακτηριαμία και η θετική προγνωστική αξία ήταν 33%. Τέλος, σχετικά με τον προγνωστικό ρόλο της CRP στη μελέτη των Silvestre et al. δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα της CRP κατά τη διάγνωση της σήψης και στην σοβαρότητά της.⁷⁰

2.6 Προκαλσιτονίνη (Procalcitonin,PCT)

Η προκαλσιτονίνη (PCT) 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. Προτάθηκε ως βιοδείκτης λοίμωξης το 1993.³³

Σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα είναι <0,1 ng/mL. Παρόλο που οι συγκεντρώσεις της PCT αυξάνονται σε καταστάσεις, όπως στη παγκρεατίτιδα, στο τραύμα ή στις μείζονες χειρουργικές επεβάσεις τα επίπεδα της PCT κατά τη διάρκεια συστηματικών βακτηριακών λοιμώξεων είναι τυπικά υψηλότερα από αυτές τις μη λοιμώδεις φλεγμονώδεις καταστάσεις. Τα επίπεδα PCT αρχίζουν να αυξάνονται εντός 3-4 ωρών και μεγιστοποιούνται εντός 6-24 ωρών, ταχύτερα από την CRP.⁷⁴

Η PCT έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία (85%) και ειδικότητα (91%) για τον προσδιορισμό των ασθενών με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που οφείλεται σε σήψη, συγκριτικά με τους υπόλοιπους βιοδείκτες.

Τα τελευταία έτη, νέες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η PCT 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.⁷⁵⁻⁸¹

Η PCT χαρακτηρίζεται ως ένας δυναμικός βιοδείκτης για τον έλεγχο της αντιβιοτικής θεραπείας και κατ'έπекταση για τη μείωση της χρήσης ακατάλληλων αντιβιοτικών φαρμάκων.⁸²

Αυξημένες συγκεντρώσεις PCT σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με την υψηλότερη θνησιμότητα.¹³⁸

Άλλες πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι δυναμικές μεταβολές της PCT θα μπορούσαν να την καθορίσουν ως προγνωστικό βιοδείκτη έκβασης ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία.^{83,84}

Επιπλέον, η PCT αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη στην πρόγνωση της σήψης και της λοίμωξης μετά από χειρουργική επέμβαση.⁸⁵⁻⁸⁷

Με βάση τα ανωτέρω, η PCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως προγνωστικός βιοδείκτης, 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.⁸⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

Βιταμίνη D

3.1 Η βιταμίνη D ως βιοδείκτης

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία συναντάται σε δύο μορφές: τη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και τη D₃ (χοληκαλσιφερόλη). Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του ασβεστίου (Ca) και του φωσφόρου (P). Επιπλέον λειτουργεί και ως ορμόνη με σημαντικές ανοσορυθμιστικές ιδιότητες. Ρυθμίζει πάνω από 1000 γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος, και διάφοροι πολυμορφισμοί της συσχετίζονται με την συγκέντρωση της 25-διυδροξυβιταμίνης D [25 (OH) D] στον ορό.^{89,90} Υποδοχείς της βιταμίνης D (vitamin D receptors, VDRs) και μεταβολικά ένζυμα έχουν ταυτοποιηθεί εκτός από τα οστά σε πολλούς άλλους ιστούς όπως το έντερο, υποδεικνύοντας συμμετοχή στον μεταβολισμό και τη λειτουργία πολλών κυτταρικών τύπων. Ειδικότερα, οι VDR εκφράζονται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα T κύτταρα, τα ενεργοποιημένα B κύτταρα και δενδριτικά κύτταρα.⁹¹⁻⁹⁶

Αναγνωρίζεται πλέον ότι η βιταμίνη D διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση φυσικής και επίκτητης ανοσίας.^{97,98} Η 1,25 (OH) 2D αναστέλλει την επίκτητη ανοσία μέσω εξασθένησης του πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των T και B λεμφοκυττάρων, τα οποία συμβάλλουν στην βελτίωση αυτοάνοσων παθήσεων.⁹⁹ Η 1,25 (OH) 2D είναι επίσης ένας ισχυρός ενεργοποιητής του συστήματος της φυσικής ανοσίας.¹⁰⁰

Αυτό συμβαίνει με την ενεργοποίηση των Toll like υποδοχέων στα κύτταρα του ξενιστή, που επάγουν τον σχηματισμό ισχυρών αντιμικροβιακών πεπτιδίων, όπως η καθελιδίνη. Τα μακροφάγα και τα επιθηλιακά κύτταρα αποκρίνονται τόσο στην κυκλοφορούσα όσο και στην τοπική 1,25 (OH) 2D που συντίθεται από την 1-α-υδροξυλάση 25 (OH) D. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι τα επίπεδα της 25 (OH) D μεταξύ 30-35 ng/ml είναι επαρκή για τη βελτιστοποίηση των επιδράσεων της καθελιδίνης.^{101,102}

3.2 Η επίδραση της βιταμίνης D στην κρίσιμη νόσο

Οι ενήλικες ασθενείς με κρίσιμη νόσο βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για έλλειψη βιταμίνης D.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και έκβασης των ασθενών. Συγκεντρώσεις της 25 (OH) βιταμίνης D στον ορό κάτω από 20 ng/ml σχετίζονται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Δύο μεγάλες αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της 25 (OH) βιταμίνης D κάτω από 30 ng /ml σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού.^{111,112} Αυτά τα ευρήματα ενισχύονται περαιτέρω από μια προοπτική, μελέτη παρατήρησης η οποία απέδειξε σχεδόν διπλάσια μείωση του ιογενούς κινδύνου των λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού όταν τα επίπεδα της 25 (OH) βιταμίνης D ήταν τουλάχιστον 38 ng/ml.¹¹³ Ενώ, αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D μέσω συμπληρωμάτων φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά εμφάνισης λοιμώξεων αναπνευστικού συστήματος.¹¹⁴

Η 25 (OH) βιταμίνη D μπορεί επίσης να επηρεάσει τον κίνδυνο θνησιμότητας στην κρίσιμη νόσο. Μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχουν δείξει ότι η έλλειψη της βιταμίνης D (< 15 ng/ml) αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας εντός 28 ημερών καθώς και τις βακτηριαμίες και την σήψη.^{105,115} Επιπλέον άλλη μελέτη έδειξε συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D (< 15 ng/ml) και ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης.¹⁰⁶

3.3 Η επίδραση της βιταμίνης D στην φλεγμονή και σήψη

Η επίδραση της βιταμίνης D στην φλεγμονή είναι πολύπλευρη. Διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς των οποίων χορηγήθηκαν συμπληρώματα βιταμίνης D υποδηλώνουν μείωση, ενώ άλλες δεν έχουν καμία επίδραση στους φλεγμονώδεις βιοδείκτες.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Επιπλέον οι Lucidarme et al., στην έρευνα τους δεν παρατήρησαν κάποια σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των συγκεντρώσεων της CRP κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ.¹²⁰ Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη με μικρό πληθυσμό ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα των Bang et al., παρατηρήθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και των συγκεντρώσεων CRP την ημέρα εισαγωγής και δυο ημέρες μετά.¹²¹

Πειραματικό μοντέλο έδειξε ότι η προσθήκη βιταμίνης D σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα μείωσε την επαγόμενη από το LPS παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών.¹²²

Οι Quraishi et al., παρατήρησαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ χορήγησης υψηλών δόσεων χοληκαλσιφερόλης και αυξημένων επιπέδων 25-υδροξυβιταμίνης D και LL-37 σε ασθενείς με σηπτικό shock.¹²³

Παρόλα αυτά, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη η χορήγηση καλσιτριόλης έναντι εικονικού φαρμάκου απέτυχε να δείξει ότι οι ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις καθελιδίνης ή μια σαφή επίδραση στους ανοσοτροποποιητικούς δείκτες από την χορήγηση καλσιτριόλης.¹²⁴

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν :

- A. Η εκτίμηση των επιπέδων γαλακτικού οξέος σε συνδυασμό με τις E και P ως προς την προγνωστική αξία της σήψης, και
- B. Η διερεύνηση των χαμηλών επιπέδων της 25-υδροξυβιταμίνης D κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ και συσχέτιση με την έκβαση.

2.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 227 βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύτηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2013-2016 στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου «ο Ευαγγελισμός». Η μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου και όλες οι διαδικασίες που διεξήχθησαν στους ασθενείς ήταν σε συμμόρφωση με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Επίσης, λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση για την ένταξη στη μελέτη από όλους τους ασθενείς ή/και από τους συγγενείς τους.

Κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού

Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν: η ηλικία μεγαλύτερη από 18 έτη, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ άνω των 3 ημερών.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: η παρουσία σήψης εντός των πρώτων 48 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ, το BMI >35kg/m², η εγκυμοσύνη, ο εγκεφαλικός θάνατος, οι ασθενείς με καρκίνο τελικού σταδίου, η εκ νέου εισαγωγή ή μεταφορά από άλλη ΜΕΘ, τα λοιμώδη νοσήματα (HIV,HBV κ.α), και η λήψη κορτικοστεροειδών σε δόση ίση ή μεγαλύτερη από 1mg/kg ισοδύναμο πρεδνιζόνης για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός μηνός.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες: 1) εκείνοι που εμφάνισαν σήψη κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ και 2) εκείνοι που δεν εμφάνισαν σήψη

Ως σήψη ορίστηκε η τεκμηριωμένη ή πιθανή λοίμωξη με ταυτόχρονη παρουσία τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: i) θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$, ii) αριθμός σφύξεων $>90/\text{λεπτό}$, iii) αριθμός αναπνοών $>20/\text{λεπτό}$ ή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα(pCO_2) $<32\text{mmHg}$, και iv) λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $>12000/\mu\text{l}$) ή λευκοπενία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $<4000/\mu\text{l}$) ή $>10\%$ άωρα κύτταρα στο περιφερικό αίμα.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

A. Βιοδεικτών

Συλλογή αίματος

Έγινε συλλογή 3 ml φλεβικού αίματος εντός του πρώτου 24ωρου από την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ. Τα δείγματα αίματος τοποθετήθηκαν σε φιαλίδια χωρίς συντηρητικό (BD, Mississauga, Ontario, Canada) με σκοπό τη συλλογή ορού ή σε φιαλίδια που περιείχαν είτε 0,129 M (3,8%) κιτρικό τρινάτριο είτε EDTA για την συλλογή πλάσματος. Το ολικό αίμα αφέθηκε να καθιζάνει σε θερμοκρασία δωματίου για 15-30 λεπτά. Ο ορός συλλέχθηκε μετά από φυγοκέντρηση στις 1000 στροφές x g για 10 λεπτά στους 4°C , και μετα κατανεμήθηκε σε 0,5ml φιαλίδια και αποθηκεύθηκε στους -80°C μέχρι να γίνει ανάλυση. Εναλλακτικά, τα φιαλίδια με κιτρικό τρινάτριο ή EDTA φυγοκεντρήθηκαν για 10 λεπτά στις 1000 στροφές x g στους 4°C για την απομάκρυνση των κυττάρων από το πλάσμα. Στη συνέχεια συλλέχθηκε το πλάσμα, κατανεμήθηκε σε 0,5 ml ειδικά φιαλίδια και αποθηκεύτηκε στους -80°C μέχρι την ανάλυση.

Μέτρηση γαλακτικού οξέος

Το γαλακτικό οξύ μετρήθηκε σε όλους τους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ και αναλύθηκε στο αναλυτή αερίων αίματος Radiometer ABL 700 series (Radiometer Medical APS, Brønshøj, Κοπεγχάγη, Δανία).

Μέτρηση E-σελεκτίνης και P σελεκτίνης

Οι σελεκτίνες E και P μετρήθηκαν είτε σε δείγματα ορού είτε πλάσματος με την ανοσοενζυμική δοκιμασία (ELISA), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι

ποσοτικοί προσδιορισμοί χρησιμοποιούν δύο διαφορετικά πολυκλωνικά αντισώματα έναντι των κυτταροκινών, ως δεσμευτικό και σημασμένο αντίσωμα.

Μέτρηση CRP και PCT

Η CRP μετρήθηκε σε δείγμα πλάσματος χρησιμοποιώντας μία δοκιμασία ανοσοθολομετρίας (Tina-quart C-reactive protein, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Τα επίπεδα στο πλάσμα της PCT προσδιορίστηκαν με τη βοήθεια μιας ειδικής και υπερευαίσθητης ανοσοχρωματογραφικής δοκιμασίας (Liaison, Brahms, procalcitonin, Diagnostica, Berlin, Germany).

B. 25 υδροξυβιταμίνη D

Μέτρηση της 25 υδροξυβιταμίνης D

Η 25-υδροξυβιταμίνη D μετρήθηκε σε ορό υγιών δοτών και ασθενών κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA) στον αναλυτή ανοσολογικής δοκιμής Roche Elecsys 2010 (Roche Diagnostics).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

A. Βιοδεικτών

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσο με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR, Q1-Q3). Οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων έγιναν με τον μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Για την διερεύνηση των μεταβλητών με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από ό, τι μόνο της sE σελεκτίνης, sP-σελεκτίνης ή γαλακτικού οξέος, έγιναν γραμμικοί συνδυασμοί. Για την εκτίμηση του καλύτερου γραμμικού συνδυασμού είτε των τριών μεταβλητών είτε για τα ζεύγη sEσελεκτίνη και γαλακτικό οξύ ή sP-σελεκτίνη και γαλακτικό οξύ, χρησιμοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση σχετικά με το εάν οι ασθενείς ανέπτυξαν σήψη κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ. Καμπύλες ROC σχεδιάστηκαν στη συνέχεια χρησιμοποιώντας την ανάπτυξη σήψης κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ως μεταβλητή ταξινόμησης και επίπεδα γαλακτικού οξέος και τους συνδυασμούς αυτού

με E-σελεκτίνη ή και P-σελεκτίνη κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ως προγνωστικές μεταβλητές. Η βέλτιστη οριακή τιμή για την πρόβλεψη της σήψης υπολογίστηκε ως η τιμή με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα (συνδυασμός).

B. 25 υδροξυβιταμίνη D

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD) για τις κανονικά κατανομημένες μεταβλητές και ως διάμεσο με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) για τις μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές. Για την σύγκριση των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το t-test ή η μη παραμετρική μέθοδος Mann-Whitney όπου ήταν απαραίτητο. Συσχετίσεις μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών έγιναν με τον έλεγχο χ^2 ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Η μέθοδος Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση πιθανότητας απουσίας σήψης και το log-rank test για την σύγκριση των δύο ομάδων. Πολλαπλή λογιστική παλιδρόμηση πραγματοποιήθηκε με την χρήση των επιπέδων βιταμίνης D ως βασικές μεταβλητές πρόβλεψης {χαμηλά <7 ng / ml και υψηλά ≥ 7 ng / ml (κατηγορία αναφοράς)}. Οι κατηγορικές μεταβλητές εισήχθησαν ως (k-1) στο μοντέλο (όπου k είναι ο αριθμός κατηγοριών ανά μεταβλητή). Η στατιστική Hosmer-Lemeshow υπολογίστηκε για να εκτιμηθεί η καλή προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα. Όλες οι προαναφερθείσες αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Stata 11 (StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive College Station, Texas, USA).

Το επίπεδο σημαντικότητας για όλες τις μεταβλητές σταθμίστηκε θεωρώντας στατιστικά σημαντικό κάθε έλεγχο όπου p-value $< 0,05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A.Βιοδεικτών

Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Την πλειοψηφία του πληθυσμού αποτέλεσαν άνδρες σε ποσοστό 70%. Όσον αφορά την μέση ηλικία του πληθυσμού αυτή ήταν 46 έτη (εύρος 18 έως 89 έτων). Το ήμισυ των ασθενών εισήχθησαν στη ΜΕΘ λόγω τραύματος. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δυο ομάδες με βάση την εκδήλωση (N = 45) ή όχι σήψης (N = 44) κατά την διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ. Οι δυο αυτές ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά εκτός από διάγνωση και την κλίμακα βαρύτητας SOFA κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ (Πίνακας 1). Η ομάδα ασθενών που εκδήλωσε σήψη αποτελούνταν ως επι το πλείστον από πολυτραυματίες και παρουσίασε υψηλότερη βαθμολογία SOFA από την ομάδα ασθενών που δεν εκδήλωσε σήψη (6,5 έναντι 4,7 αντίστοιχα, $p=0,002$). Επιπλέον, τα επίπεδα γαλακτικού οξέος κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ διέφεραν σημαντικά μεταξύ εκείνων που εκδήλωσαν σήψη και εκείνων που δεν εκδήλωσαν (1,50 mmol / l (IQR = 1,05-2,90) και 1,05 mmol / l (0,80-1,58) $p= 0,004$ αντίστοιχα).

Για τον προσδιορισμό της προγνωστικής ακρίβειας του γαλακτικού οξέος δημιουργήθηκε καμπύλη ROC. Επίπεδα γαλακτικού οξέος στα 1,6 mmol/l έδειξαν ευαισθησία 49% και ειδικότητα 82%. Η E και P σελεκτίνες τείναν να είχαν καλύτερη πρόγνωση στη σήψη απ'ότι το γαλακτικό οξύ μόνο του. Επιπλέον, έγινε συνδυασμός του γαλακτικού οξέος είτε με την E είτε με την P σελεκτίνη και φάνηκε ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια στην πρόβλεψη της σήψης απ'οτι το γαλακτικό οξύ μόνο του ($p<0,05$). Τέλος, όταν το γαλακτικό οξύ συνδυάστηκε και με τις δύο σελεκτίνες (E+P), η προγνωστική ακρίβεια ήταν ακόμη μεγαλύτερη. Οι αντίστοιχες AUC οι ευαισθησίες και οι ειδικότητες των βιοδεικτών παρατίθενται στον Πίνακα 2 και στο Σχήμα 1.

Πίνακας 1. Σύγκριση των δημογραφικών , κλινικοεργαστηριακών χαρακτηριστικών και επιπέδων εισαγωγής διαφόρων βιοδεικτών των ασθενών που εκδήλωσαν σήψη έναντι εκείνων που δεν εκδήλωσαν.

Μεταβλητές	Ασθενείς που εκδήλωσαν σήψη	Ασθενείς που δεν εκδήλωσαν σήψη	p-value
Δείγμα ασθενών (N)	45	44	
APACHE II score	13,87 ± 5,30	11,44 ± 4,31	0,063
SOFA score	6,53 ± 2,66	4,68 ± 2,20	<0,002*
Ηλικία (έτη)	42 ± 19	50 ± 20	0,056
Φύλο			0,221
Άρρεν	34 (54,8%)	28 (45,2%)	
Θήλυ	11 (40,7%)	16 (59,3%)	
Διάγνωση			0,019*
Παθολογική	5 (27,8%)	13 (72,2%)	
Χειρουργική	11 (42,3%)	15 (57,7%)	
Τραύμα	29 (64,4%)	16 (35,6%)	
Θνησιμότητα στη ΜΕΘ	5 (11,11%)	1 (2,27%)	0,203
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (μέρες) ±SD	29,36 ± 16,22	7,30 ± 5,39	
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) ±SD	304,00 ± 121,40	285,20 ± 136,28	0,455
WBC (ανά μl) ±SD	12568,22 ± 4831,53	10623,26 ± 3424,37	0,072
PCT (ng/ml)	0,55 (0,14-2,3)	0,215 (0,07-0,685)	0,015*
CRP (mg/dl)	4,80 (2,20-13,10)	5,00 (1,50-10,00)	0,45

E-σελεκτίνη (ng/ml)	35,72 (25,19-46,88)	19,54 (12,30-27,32)	p<0,001*
P-σελεκτίνη (ng/ml)	142,40 (99,68-188,48)	83,28 (49,00-117,72)	p<0,001*

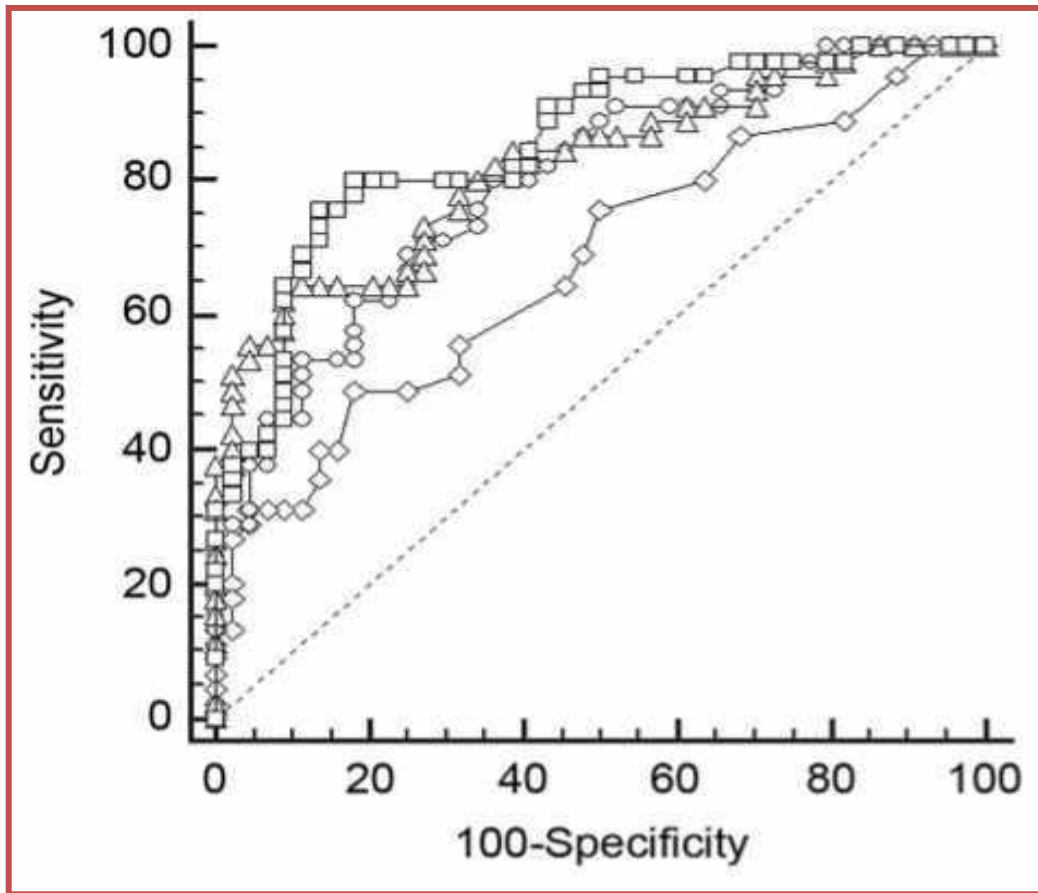
* p-value < 0,05. Τα δεδομένα εκφράζονται ως ο αριθμός των ασθενών (N) και ως ποσοστά συνόλων (%) εκτός από την ηλικία, τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, την ημέρα σήψης, τον λόγο PaO₂/FiO₂, το APACHE II και SOFA score και τα λευκά αιμοσφαίρια (μέση τιμή ± SD), την E-σελεκτίνη, την P-σελεκτίνη, την PCT και τη CRP [διάμεση τιμή (Q1- Q3)]. Χρησιμοποιήθηκε το t- test εκτός από: τη διάγνωση και το φύλο (έλεγχος χ²), και τη θνησιμότητα (Fisher exact test) και την E-σελεκτίνη, τη P-σελεκτίνη, τη CRP, τη PCT (μη - παραμετρική δοκιμασία Mann Whitney). Το APACHE II και SOFA score, η PCT, η CRP, η E-σελεκτίνη, η P-σελεκτίνη, εκτιμήθηκαν εντός των 24 ωρών από την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ.

Πίνακας 2. Η προγνωστική ακρίβεια των βιοδεικτών στην σήψη.

Μεταβλητές	Ευαισθησία	Ειδικότητα	AUC	95% CI	p-value
Γαλακτικό οξύ	0.49	0.82	0.677	0.566-0.788	0.0018*
Γαλακτικό οξύ + sE-σελεκτίνη	0.64	0.75	0.795	0.704-0.886	<0.001*
Γαλακτικό οξύ + sP-σελεκτίνη	0.67	0.73	0.823	0.737-0.909	<0.001*
Γαλακτικό οξύ + sE + sP σελεκτίνη	0.76	0.84	0.854	0.775-0.932	<0.001*

* p-value <0,05. Η προγνωστική ακρίβεια εκφράζεται με όρους AUC, ευαισθησίας και ειδικότητας. Ορισμός συντομογραφιών: AUC=περιοχή κάτω από την καμπύλη. CI=διάστημα εμπιστοσύνης. Τα επίπεδα των βιοδεικτών εκτιμήθηκαν την ημέρα της εισαγωγής των ασθενών στη ΜΕΘ.

Σχήμα 1. Ανάλυση της καμπύλης χαρακτηριστικών λειτουργίας του δέκτη (ROC)



Προσδιορισμός της προγνωστικής ακρίβειας του γαλακτικού οξέος μόνο του και σε συνδυασμό με την Ε ή και Ρσελεκτίνη. Ο αντίστοιχες περιοχές κάτω από την καμπύλη (AUC) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) εκτιμήθηκαν ως εξής: γαλακτικό οξύ σε 0,677 (0,566-0,788, $p= 0,0018$, ρόβμος), γαλακτικό οξύ + sE-σελεκτίνη στα 0,795 (0,704-0,886, $p<0,001$, ανοικτός κύκλος), γαλακτικό οξύ +sP-σελεκτίνη στα 0,823 (0,737-0,909, $p<0,001$; ανοικτό τρίγωνο) και γαλακτικό οξύ + sE-σελεκτίνη + sP-σελεκτίνη στα 0,854 (0,775-0,932, $p<0,001$, ανοικτό κουτί). Τα επίπεδα όλων βιοδεικτών εκτιμήθηκαν την ημέρα εισαγωγής στη ΜΕΘ σε αρχικά μη σηπτικούς ασθενείς.

B. 25 υδροξυβιταμίνης D

Πληθυσμός μελέτης

Συνολικά εντάχθηκαν στην παρούσα ανάλυση 227 βαρέως πάσχοντες ασθενείς ενώ χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης D 192 υγιών δοτών για σύγκριση. Όπως φαίνεται και στον πίνακα 3 την πλειοψηφία του δείγματος αποτελούν οι άρρενες ασθενείς και στις δυο ομάδες. Τα επίπεδα της βιταμίνης D ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους υγιείς δότες έναντι των βαρέως πασχόντων ασθενών. Για τα υγιή άτομα η διάμεσος ήταν 16,77 ng/ml με ενδοτεταρομοριακό εύρος (IQR) 10,85-21,8 ng/ml , ενώ τα επίπεδα βιταμίνης D των βαρέως πασχόντων ήταν 7,97 ng/ml (IQR 4,17-13,97 $p < 0,0001$).

Πίνακας 3. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και επίπεδα βιταμίνης D σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και υγιείς δότες.

Μεταβλητές	Βαρέως πάσχοντες ασθενείς	Υγιείς δότες	p-value
N(%)	227 (54,18)	192 (45,82)	
Ηλικία (έτη), (M.T ± SD)	47 ± 19	49 ± 15	0,3685
Φύλο N (%)			0,184
Άρρεν	166 (73,13)	129 (67,19)	
Θήλυ	61 (26,87)	63 (32,81)	
Vit D (ng/ml) (IQR)	7,97 (4,17-13,97)	16,77 (10,85-21,81)	<0,0001

Χρησιμοποιήθηκε έλεγχος t-test για την ηλικία, έλεγχος χ^2 για το φύλο και Mann Whitney test για τα επίπεδα της βιταμίνης D.

Η Ενδοκρινολογική Εταιρία συστηνει την ταξινόμηση των ασθενών με βάση τα επίπεδα βιταμίνης D ως εξής: επίπεδα $<19,9$ ng/ml ως έλλειψη βιταμίνης D, επίπεδα 20-29,9 ng/ml ως ανεπάρκεια βιταμίνης D, >30 ng/ml ως επάρκεια. Στην ομάδα των βαρέως πασχόντων ασθενών, αρχικά μη σηπτικών μόνο 25 ασθενείς εμφάνισαν ανεπαρκή ή επαρκή επίπεδα βιταμίνης D (11%), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν έλλειψη βιταμίνης D.

Συγκεκριμένα, οι μισοί από τους 202 ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D είχαν επίπεδα <7 ng/ml. Ως εκ τούτου, και δεδομένου του υψηλού ποσοστού των πολύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς και της πιθανής συσχέτισης με χειρότερη κλινική πρόγνωση, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δυο ομάδες. Η μια ομάδα περιελάμβανε τους ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (<7 ng/ml, N=101) και η άλλη τους ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης D (≥ 7 ng/ml, N=126). Τα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ των δύο ομάδων ασθενών βάση των επιπέδων βιταμίνης D παρατίθενται στον Πίνακα 4. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων και της λευκοματινής μεταξύ των δυο ομάδων.

Δεν παρατηρήθηκε επίσης στατιστική σημαντική διαφορά για το εάν τα επίπεδα βιταμίνης D συμβάλλουν στην ανάπτυξη σήψης. Έλλειψη βιταμίνης D υπήρχε σχεδόν στους μισούς ασθενείς που είτε ανέπτυξαν σήψη είτε όχι ($p=0,89$). Η διάμεσος των επιπέδων βιταμίνης D για την ομάδα που ανέπτυξε σήψη και εκείνη που δεν ανέπτυξε ήταν 7,94 ng/ml και 8,03 ng/ml αντίστοιχα ($p=0,52$, Σχήμα 2). Τα επίπεδα βιταμίνης D μελετήθηκαν επίσης σε σχέση με τη νοσοκομειακή θνησιμότητα. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 3 δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D μεταξύ των επιβιώσαντων (N=201) και μη (N= 26, $p= 0,52$). Το ίδιο ισχύει όταν τα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν σήψη (επιβιώσαντες με σήψη N=121, μη επιβιώσαντες με σήψη N=24, $p= 0,79$; Σχήμα 4).

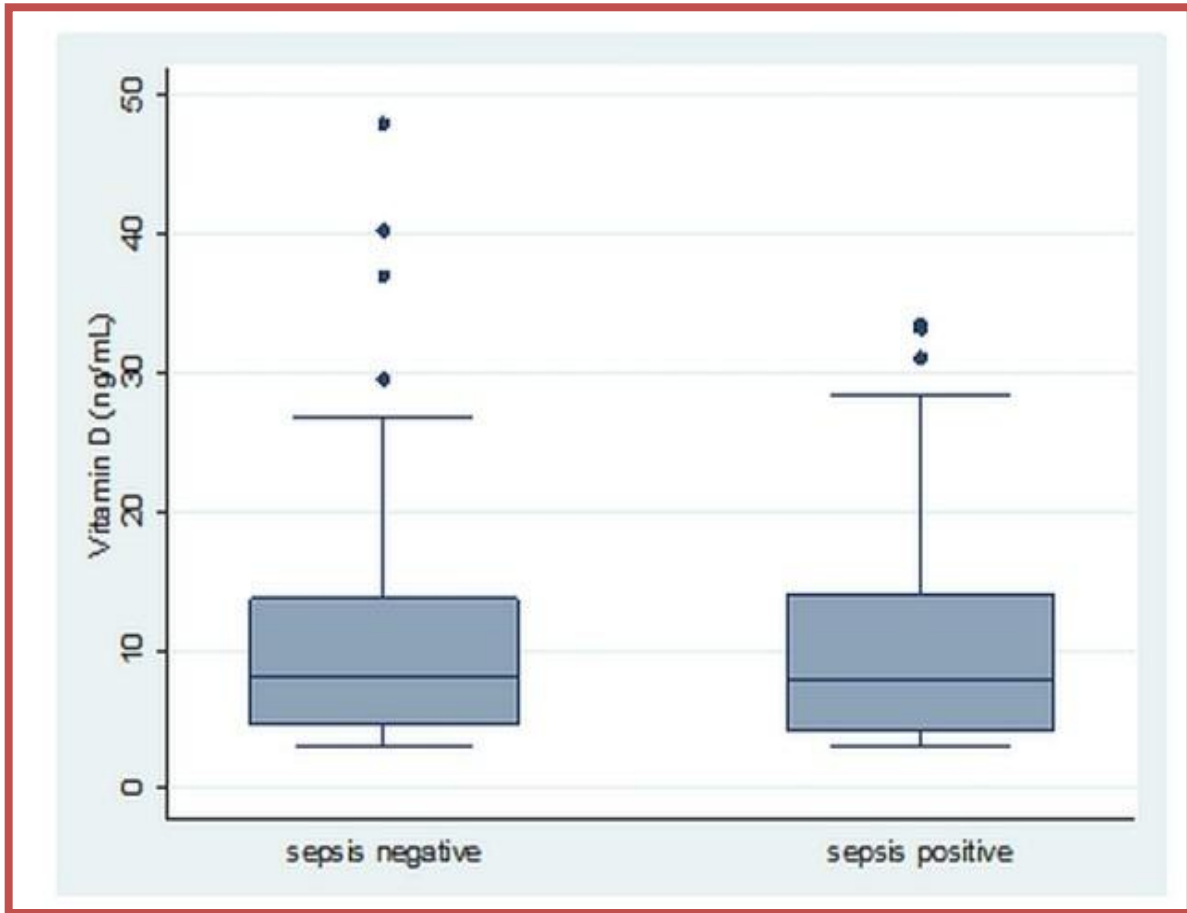
Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των δυο ομάδων ασθενών με βάση τα επίπεδα βιταμίνης D.

Μεταβλητές	Βιταμίνη D		P value
	Χαμηλή ομάδα < 7ng/ml	Υψηλή ομάδα >7ng/ml	
Δείγμα ασθενών N (%)	101 (44,49)	126 (55,51)	
Ηλικία (έτη), (Μ.Τ ± Τ.Α)	49,48 (18,79)	45,10 (19,39)	0,09
Φύλο N (%)			0,58
Άρρεν	72 (71,29)	94 (74,60)	
Θήλυ	29 (28,71)	32 (25,40)	
Διάγνωση N (%)			0,96
Χειρουργική	25 (24,75)	30 (23,81)	
Παθολογική	21 (20,79)	28 (22,22)	
Τραύμα	55 (54,46)	68 (53,97)	
APACHE II score, (SD)	14,26 (5,03)	14,49 (5,35)	0,74
SOFA score, (SD)	6,55 (2,53)	6,42 (2,51)	0,70
PCT (ng/ml), (IQR)	0,41 (0,1-1,29)	0,32 (0,11-1,19)	0,56
CRP (mg/dl), (IQR)	6,1 (1,7-12,3)	4,7 (1,9-10)	0,33
Γαλακτικό οξύ (mmol/l), (IQR)	1,5 (1-2,2)	1,5 (1-2,5)	0,71
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg), (SD)	328,32 (141,49)	335,51 (137,71)	0,71
WBC (ανά µl) (SD)	13137,83 (5235,32)	11881,38 (4041,15)	0,0448

Λευκωματίνη (g/dl), (SD)	3,07 (0,65)	3,30 (0,62)	0,0081
Θνησιμότητα στη ΜΕΘ N (%)			
Όχι	87 (86,14)	114 (90,48)	0,31
Ναι	14 (13,86)	12 (9,52)	
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (μέρες)	19 (8-30)	19,5 (9-31)	0,93
Μηχανικός αερισμός (μέρες) (IQR)	11 (5-22)	13 (4-22)	0,98
Λοιμώξεις αναπνευστικού N (%)			
Όχι	11 (17,19)	31 (38,27)	0,005
Ναι	53(82,81)	50(61,73)	

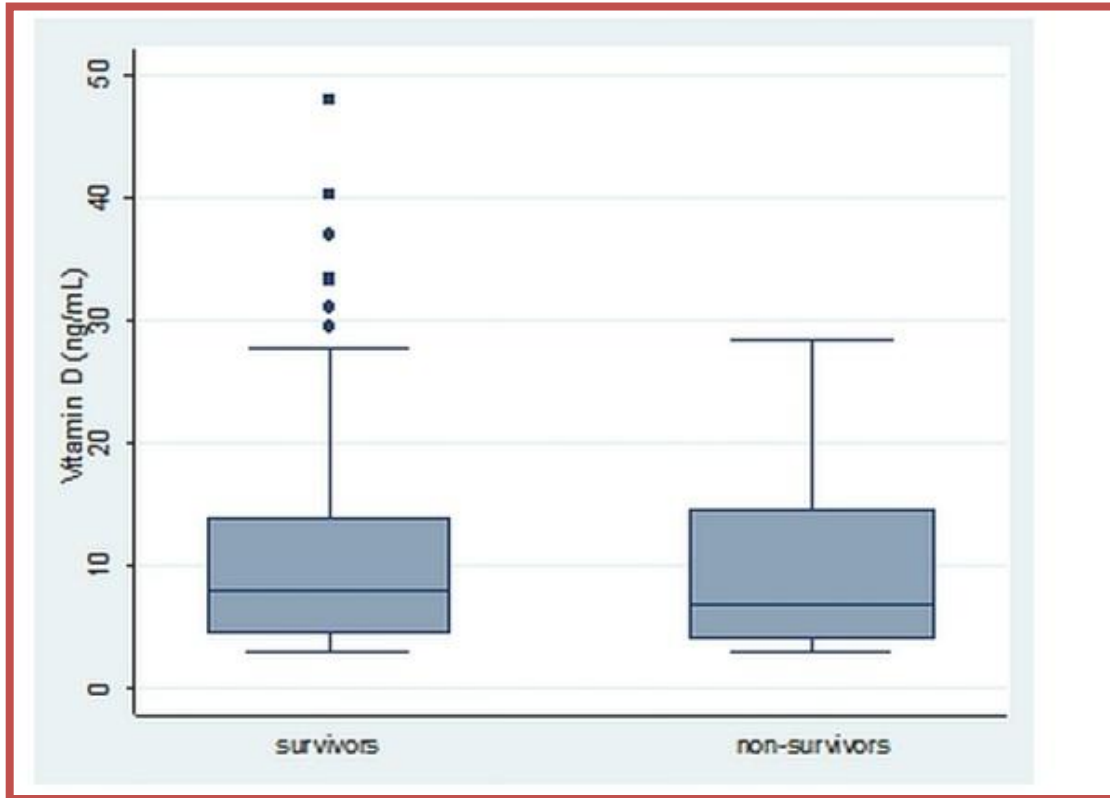
Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα επίπεδα βιταμίνης D κατά την εισαγωγή τους σε δυο ομάδες: χαμηλή ομάδα βιταμίνης D (≤ 7 ng / ml) και υψηλή ομάδα (≥ 7 ng/ml). Τα δεδομένα εκφράζονται ως αριθμός ασθενών (N) και ως ποσοστό(%), εκτός από την ηλικία, το APACHE II και SOFA score, τον λόγο PaO₂/FiO₂, τον WBC, και την λευκωματίνη (μέσος όρος \pm SD), PCT, CRP, γαλακτικό οξύ, διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, διάρκεια μηχανικού αερισμού και ημέρα σήψης [διάμεσος (Q1-Q3)]. Οι συγκρίσεις δύο ομάδων έγιναν είτε με t test είτε με την μη παραμετρική μέθοδο Mann-Whitney. Οι συσχετίσεις μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών εξετάστηκαν με τον έλεγχο χ^2 ή το Fischer exact test όπου ήταν απαραίτητο. Ορισμός συντομογραφιών: APACHE=Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, CRP=C-reactive protein, WBC= White Blood Count, PCT=Procalcitonin, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment.

Σχήμα 2. Επίπεδα βιταμίνης D και σήψη.



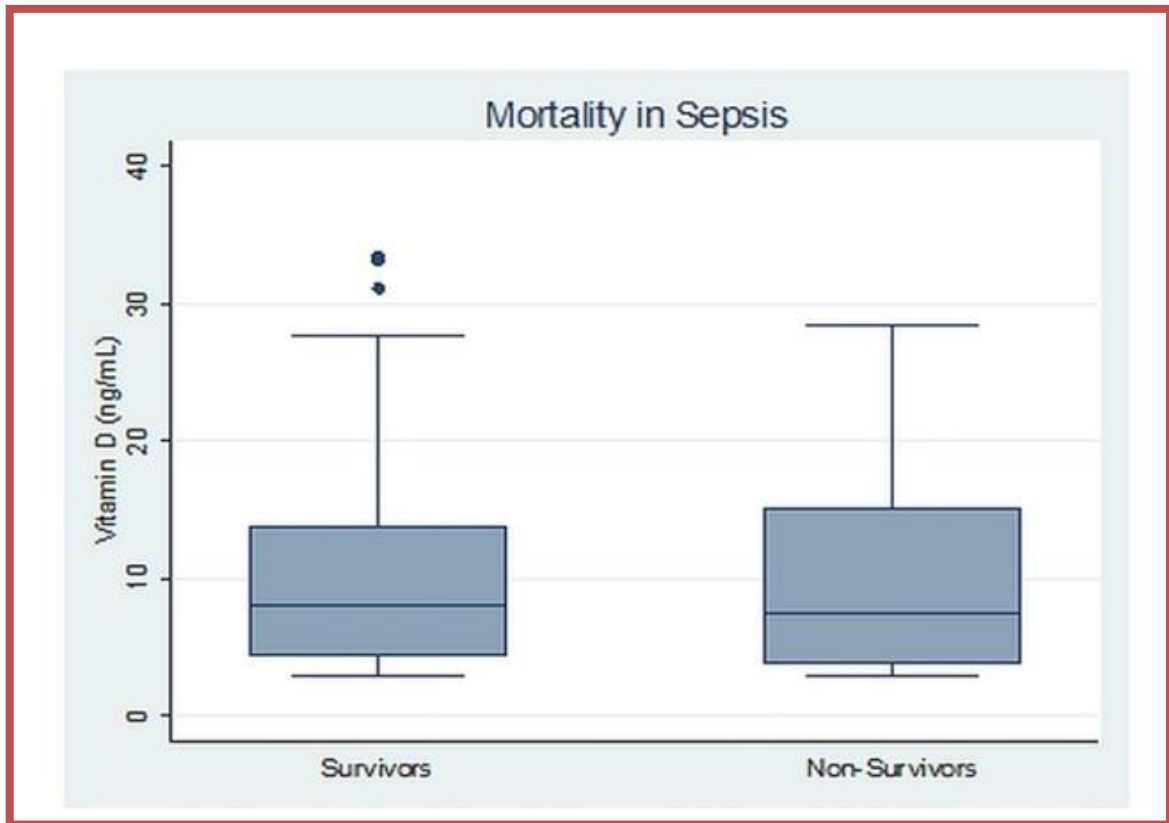
Τα επίπεδα της βιταμίνης D μετρήθηκαν σε μια ομάδα αρχικά μη σηπτικών βαρέως πασχόντων ασθενών (N=227). Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στη συνέχεια ως σηπτικοί (αυτοί που κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ανέπτυξαν σήψη, (N=145) και μη σηπτικοί (αυτοί που δεν εκδήλωσαν σήψη, N=82). Η διάμεση τιμή της βιταμίνης D για την ομάδα που στη συνέχεια εκδήλωσε σήψη ήταν 7,94 ng/ ml (4,05 -13,97) και 8,03 ng/ml (4,6 - 13,7) για την ομάδα που δεν εκδήλωσε (p =0,52). Η γραμμή στο πλαίσιο δηλώνει την διάμεση τιμή, τα κουτιά δηλώνουν το 25^ο έως 75^ο εκατοστημόριο, οι απολήξεις το εύρος των τιμών και εκτός των τιμών αυτών βρίσκονται οι ακραίες τιμές.

Σχήμα 3. Συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D των 227 βαρέως πασχόντων ασθενών με την θνησιμότητα.



Τα επίπεδα της βιταμίνης D συγκρίθηκαν μεταξύ επιζώντων (N=201) και μη επιζώντων (N = 26). Η μέση τιμή βιταμίνης D για τους επιζώντες ήταν 8,03ng/ml (4,46-13,83) και 6,76 ng/ml (4-14,6) για μη επιζώντες (p=0,52). Η γραμμή στο πλαίσιο δηλώνει την διάμεση τιμή, τα κουτιά δηλώνουν το 25^ο έως 75^ο εκατοστημόριο, οι απολήξεις το εύρος των τιμών και εκτός των τιμών αυτών βρίσκονται οι ακραίες τιμές.

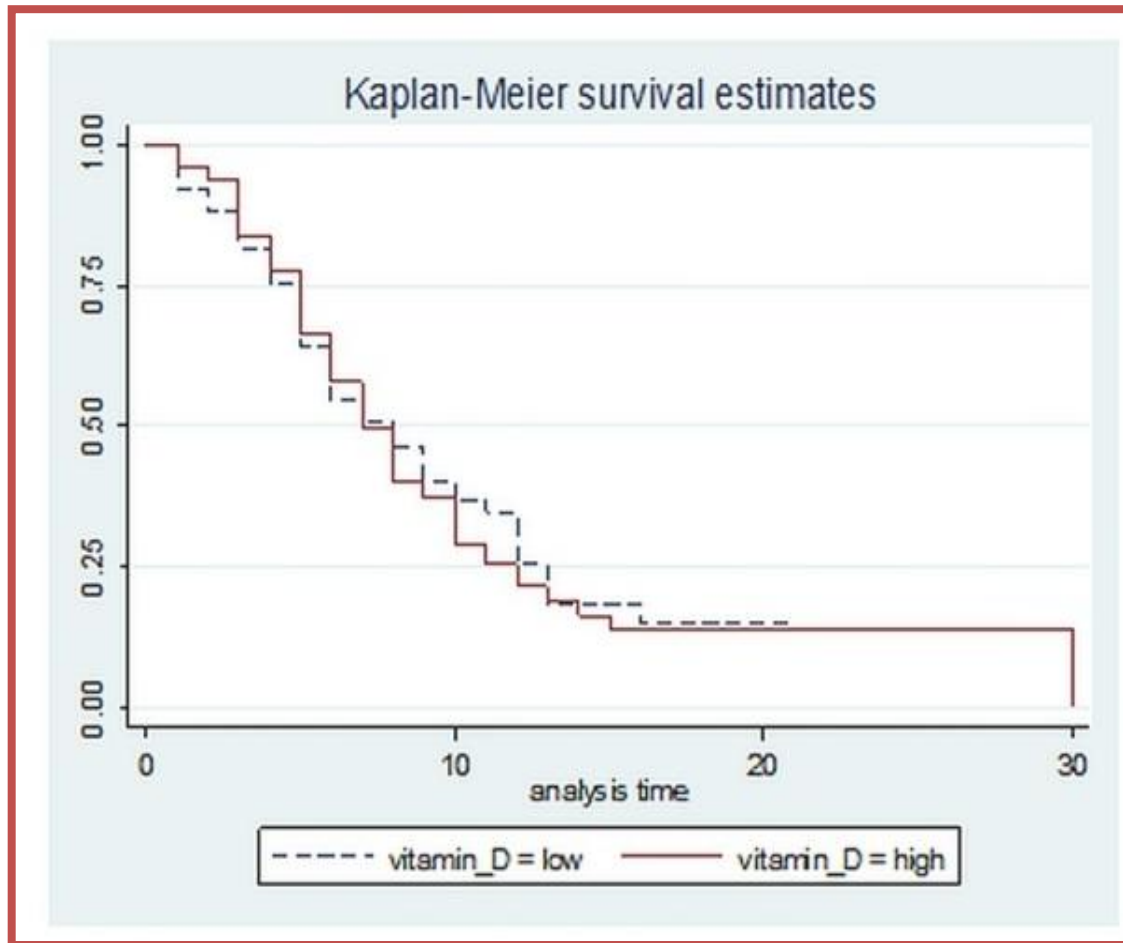
Σχήμα 4. Συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D των ασθενών που εκδήλωσαν σήψη κατά την διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ με την θνησιμότητα.



Επίπεδα βιταμίνης D μετρήθηκαν σε 145 αρχικά μη σηπτικούς ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, οι οποίοι κατά την παραμονή τους εκδήλωσαν σήψη. Τα επίπεδα βιταμίνης D συγκρίθηκαν μεταξύ επιζώντων (N=121) και μη επιζώντων (N=24). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα της βιταμίνης D κατά την εισαγωγή ΜΕΘ μεταξύ επιζώντων και μη ($p=0,7876$). Οι συγκρίσεις των δύο ομάδων με τη με την μη παραμετρική μεθόδο Mann-Whitney. Η γραμμή στο πλαίσιο δηλώνει την διάμεση τιμή, τα κουτιά δηλώνουν το 25° έως 75° εκατοστημόριο, οι απολήξεις το εύρος των τιμών και εκτός των τιμών αυτών βρίσκονται οι ακραίες τιμές.

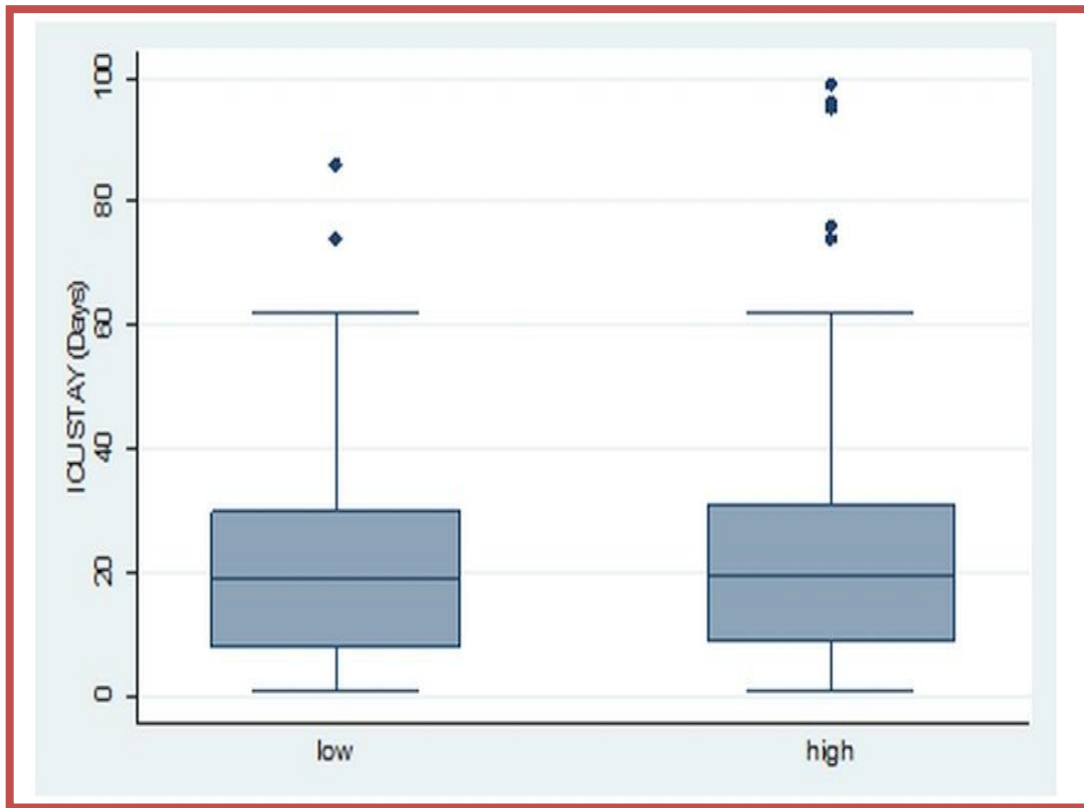
Η πιθανότητα ανάπτυξης σήψης βασίστηκε στα επίπεδα της βιταμίνης D κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier για την εκτίμηση πιθανότητας απουσίας σήψης και ο έλεγχος log-rank για την σύγκριση δύο ομάδων. Ο αντίστοιχος διάμεσος χρόνος μέχρι τη ανάπτυξη της σήψης για τις δύο ομάδες ήταν 5 ημέρες για την χαμηλή ομάδα (βιταμίνη D <7 ng/ml) και 6 ημέρες για την υψηλή ομάδα (βιταμίνη D >7ng/ml) (Log-Rank έλεγχος, $p=0,8037$, Σχήμα 5). Η μη παραμετρική μέθοδος Mann-Whitney δεν έδειξε καμία στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ και των επιπέδων βιταμίνης D ούτε στον συνολικό πληθυσμό ($N=227$), ούτε μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν σήψη ($p=0,9311$, Σχήμα 6 και $p=0,9921$, Σχήμα 7, αντίστοιχα).

Σχήμα 5. Πιθανότητα εμφάνισης σήψης με βάση τα επίπεδα βιταμίνης D κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.



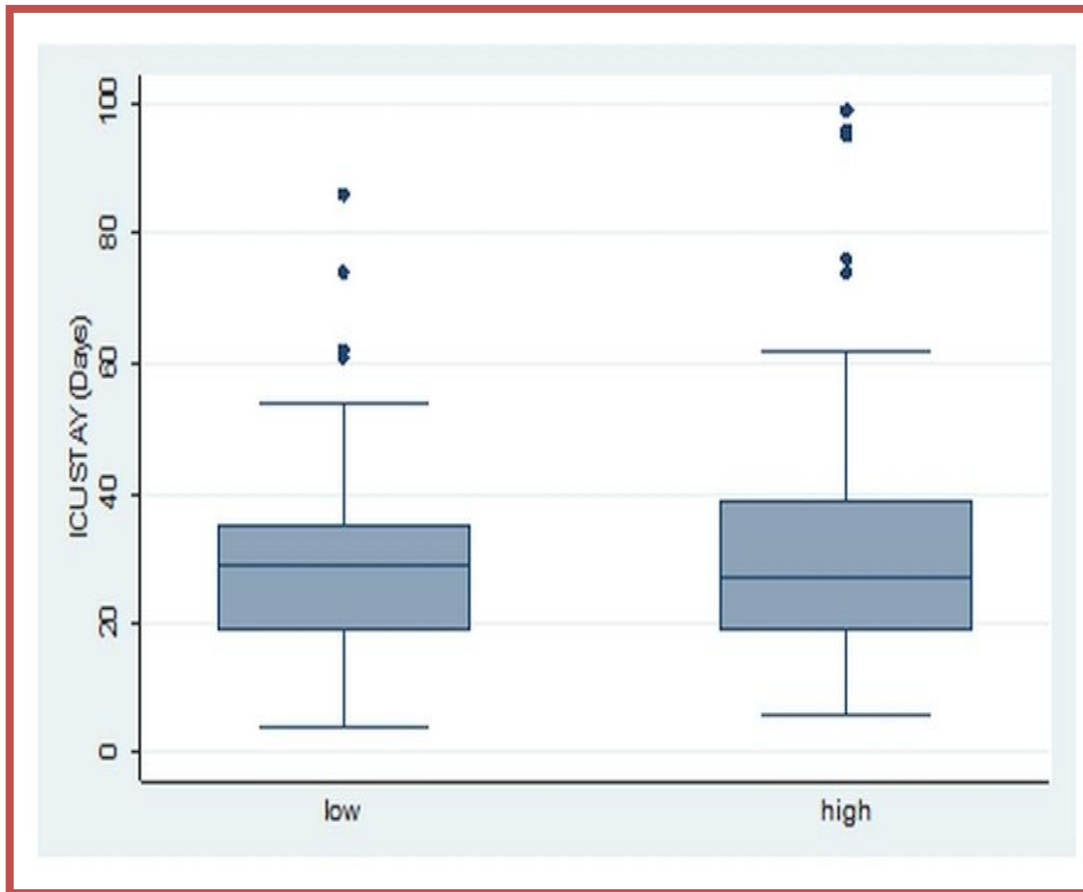
Η ομάδα ασθενών διχοτομήθηκε πάνω και κάτω από την τιμή βιταμίνης D ίση με 7 ng/ml. Συνεχής γραμμή: ≥ 7 ng/ml: Διακεκομμένη γραμμή: < 7 ng/ml. Η μέθοδος Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό πιθανότητας απουσίας σήψης και το log-rank test για την σύγκριση δύο ομάδων. Ο αντίστοιχος διάμεσος χρόνος για την αναπτυξη σήψης για τις δύο ομάδες ήταν 5 ημέρες για την ομάδα με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και 6 ημέρες για την ομάδα με επίπεδα βιταμίνης D (> 7 ng/ml). Log-Rank test, ($p = 0,8037$).

Σχήμα 6. Συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D και διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ των 227 βαρέως πασχόντων ασθενών.



Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ συγκρίθηκε μεταξύ ασθενών με χαμηλά (<7 ng/ml) και υψηλά (≥ 7 ng/ml) επίπεδα βιταμίνης D κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ. Τα επίπεδα βιταμίνης D μετρήθηκαν σε 227 βαρέως πάσχοντες ασθενείς αρχικά μη σηπτικοί κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η γραμμή στο πλαίσιο δηλώνει την διάμεση τιμή, τα κουτιά δηλώνουν το 25^ο έως 75^ο εκατοστημόριο, οι απολήξεις το εύρος των τιμών, εκτός των τιμών αυτών βρίσκονται οι ακραίες τιμές. Οι συγκρίσεις δύο ομάδων έγιναν με την μη παραμετρική μέθοδο Mann-Whitney ($p = 0,9311$).

Σχήμα 7. Συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D και διάρκειας παραμονής των 145 σηπτικών ασθενών.

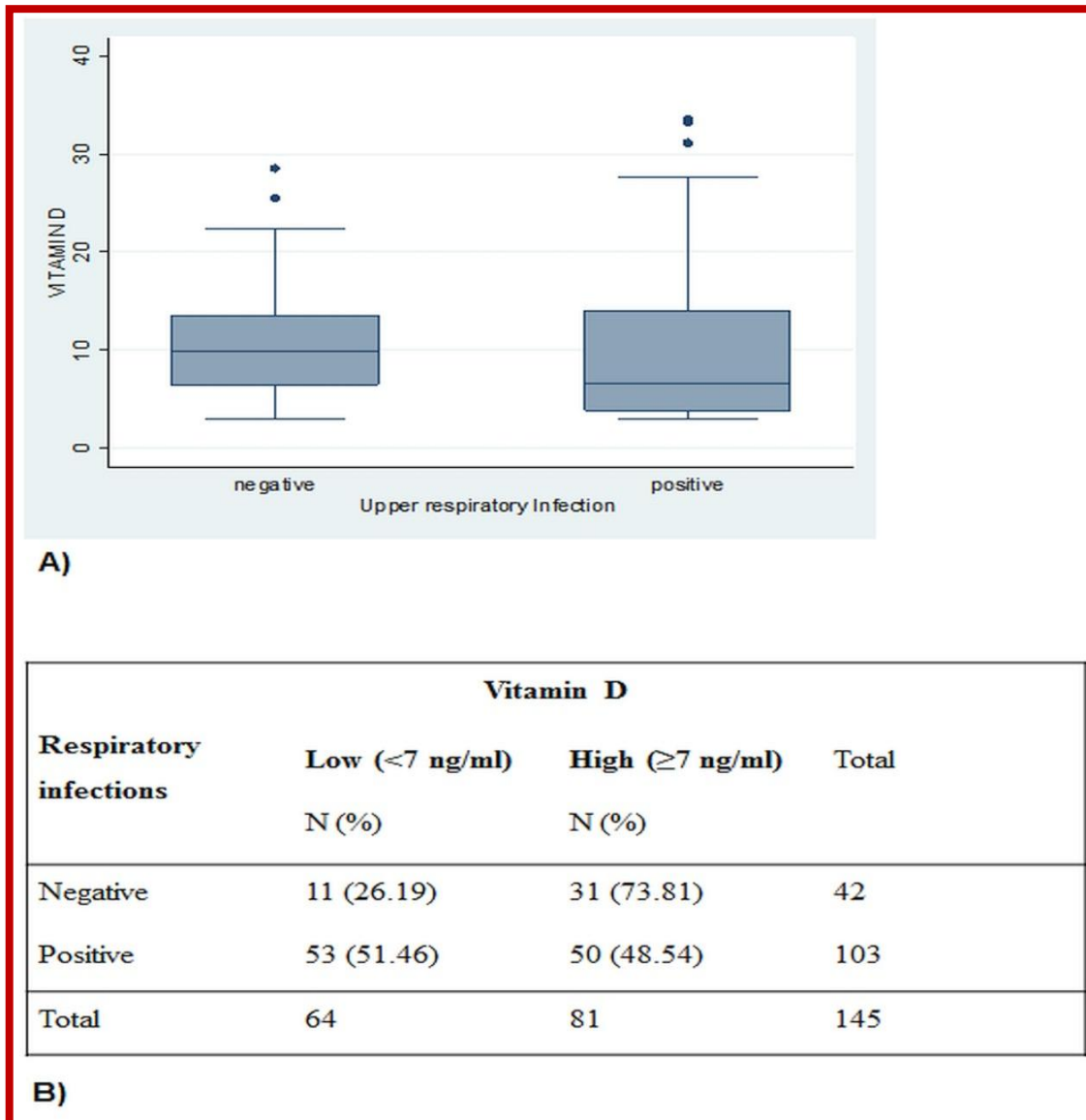


Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ συγκρίθηκε μεταξύ ασθενών με χαμηλά (<7 ng/ml) και υψηλά (≥ 7 ng/ml) επίπεδα βιταμίνης D κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ. Τα επίπεδα βιταμίνης D μετρήθηκαν σε 145 βαρέως πάσχοντες ασθενείς αρχικά μη σηπτικοί οι οποίοι κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ ανέπτυξαν σήψη. Η γραμμή στο πλαίσιο δηλώνει την διάμεση τιμή, τα κουτιά δηλώνουν το 25^ο έως 75^ο εκατοστημόριο, οι απολήξεις το εύρος των τιμών, εκτός των τιμών αυτών βρίσκονται οι ακραίες τιμές. Οι συγκρίσεις δύο ομάδων έγιναν με την μη παραμετρική μέθοδο Mann-Whitney για επικαλυμμένα δεδομένα ($p = 0,9921$).

Ωστόσο, μεταξύ των ασθενών που τελικά ανέπτυξαν στη συνέχεια σήψη, τα επίπεδα βιταμίνης D κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ διέφεραν μεταξύ των σηπτικών ασθενών οι οποίοι είχαν λοίμωξη αναπνευστικού (N=103) και των υπολοίπων (N=42). Το σχήμα 4 απεικονίζει την στατιστικά σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε στα επίπεδα βιταμίνης D (συνεχείς τιμές και ανά κατηγορία) κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ (p= 0,049, Σχήμα 8A και p= 0,005, Σχήμα 8B). Για περαιτέρω διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της λοίμωξης του αναπνευστικού πραγματοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, η ομάδα ασθενών με τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (σε σύγκριση με την άλλη ομάδα) σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης αναπνευστικού.

Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων ήταν 2,99 (95% CI = 1,36-6,58, p= 0,007). Επιπλέον εφαρμόστηκε πολυπαραγοντικό μοντέλο (Πίνακας 5) για τον έλεγχο πιθανών συγχυτικών παραγόντων ιδίως: του APACHE II και SOFA score, της PCT, της CRP, του γαλακτικού οξέος, της λευκωματίνης, των λευκών αιμοσφαιρίων, του λόγου PaO₂/ FiO₂, της ηλικίας, της ημέρας σήψης, της διάρκειας παραμονής και μηχανικού αερισμού (συνεχείς μεταβλητές), του φύλο, της διάγνωσης, της θνησιμότητας και της καταπληξίας (κατηγορικές μεταβλητές). Τα αποτελέσματα από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα έδειξαν ότι τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D κατά την εισαγωγή ασθενών στη ΜΕΘ σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (adjusted OR = 5,25, CI = 1,5-18,32; p= 0,009).

Σχήμα 8. Συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D με την εστία λοίμωξης των 145 σηπτικών ασθενών.



A. Τα επίπεδα βιταμίνης D μετρήθηκαν σε 145 βαρέως πάσχοντες ασθενείς αρχικά μη σηπτικοί οι οποίοι κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ ανέπτυξαν σήψη. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δυο ομάδες: εκείνοι που ανέπτυξαν αναπνευστική λοίμωξη (N=103, positive) και οι εκείνοι που δεν ανέπτυξαν (N=42, negative). Παρατηρήθηκε στατιστική σημαντική διαφορά στα επίπεδα βιταμίνης D ($p = 0,049$). Η γραμμή στο πλαίσιο δηλώνει την διάμεση τιμή, τα κουτιά δηλώνουν το 25ο έως 75ο εκατοστημόριο, οι απολήξεις το εύρος των τιμών, εκτός των τιμών αυτών βρίσκονται οι ακραίες τιμές. **B.** Τα δεδομένα εκφράζονται ως αριθμός των ασθενών (N) και ως ποσοστό(%). $p=0,005$.

Πίνακας 5. Πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση για την συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου αναπνευστικών λοιμώξεων και επιπέδων βιταμίνης D.

Μεταβλητές	Adjusted OR	95% CI	p-value
Ηλικία (ανα 1 έτος αύξηση)	0,97	0,94-1,01	0,129
Φύλο			
Άρρεν			
Θήλυ	1,09	0,32-3,74	0,888
Διάγνωση			
Χειρουργική			
Παθολογική	0,36	0,07-1,86	0,223
Τραύμα	0,63	0,15-2,55	0,515
APACHE II score (ανα μία μονάδα αύξηση)	0,99	0,86-1,10	0,643
SOFA score(ανα μία μονάδα αύξηση)	1,01	0,76-1,34	0,968
Βιταμίνη D			
≥ 7 ng/ml			
< 7 ng/ml	5,25	1,50-18,32	0,009
PCT (ανα 1 ng/ml αύξηση)	0,91	0,79-1,05	0,187
CRP (ανα 1 ng/ml αύξηση)	1,03	0,96-1,11	0,408
Γαλακτικό οξύ (ανα 1 ng/ml αύξηση)	1,26	0,84-1,90	0,267
PaO ₂ /FiO ₂	0,99	0,99-1,00	0,783

(ανα 1 ng/ml αύξηση)			
WBC(ανα 1,000/μl αύξηση)	0,99	0,99-1,00	0,137
Λευκωματίνη (ανα 1 g/dl αύξηση)	1,69	0,54-5,24	0,366
Χρόνος για την εμφάνιση σήψης (ανα 1 μέρα αύξηση)	1,29	1,05-1,57	0,014
Μηχανικός αερισμός(ανα 1 μέρα αύξηση)	1,02	0,94-1,09	0,682
Σηπτική καταπληξία			
Όχι			
Ναι	1,24	0,33-4,62	0,746
Θνητότητα			
Όχι			
Ναι	3,01	0,47-19,15	0,243
Διάρκεια στη ΜΕΘ(ανα 1 μέρα αύξηση)	0,96	0,90-1,03	0,302

Τα αποτελέσματα περιγράφονται με τον σχετικό κίνδυνο (OR) και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Διεξήχθη πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση με τα επίπεδα βιταμίνης D ως βασικό παράγοντα πρόβλεψης (κατηγορικές: χαμηλή <7 ng/ml και υψηλή ≥ 7 ng /ml). Ορισμός συντομογραφιών: APACHE=Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, CRP=C-reactive protein, WBC= White Blood Count, PCT=Procalcitonin, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

A. Βιοδείκτες

Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς τα επίπεδα εισαγωγής του γαλακτικού οξέος σε συνδυασμό με την E- και P-σελεκτίνη αύξησαν την προγνωστική αξία όσον αφορά τον πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης σήψης σε σχέση με τη χρήση ενός μόνο βιοδείκτη. Αρκετές μελέτες αναφέρουν, ότι τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος σχετίζονται με κακή έκβαση.¹²⁵⁻¹²⁸ Στη σήψη, τα αυξημένα επίπεδα μπορεί να είναι είτε λόγω διαταραχής της κάθαρσης του γαλακτικού οξέος είτε λόγω υπερβολικής παραγωγής.^{129,130} Επιπλέον, το ενδοθήλιο παίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σήψης και της δυσλειτουργίας οργάνων. Συνεπώς, ο συνδυασμός των επιπέδων γαλακτικού οξέος με βιοδείκτες ενδοθηλιακής ενεργοποίησης/δυσλειτουργίας, όπως π.χ. οι διαλυτές σελεκτίνες, μπορεί να προσφέρουν πιο αξιόπιστα προγνωστικά αποτελέσματα.^{131,132}

Πρόσφατες μελέτες χρησιμοποίησαν πρώιμα επίπεδα γαλακτικού οξέος για να διαγιγνώσκουν την υποψία σήψης, δίνοντας έμφαση στη χρησιμότητα των πρώιμων επιπέδων γαλακτικού οξέος. Ωστόσο, τα επίπεδα γαλακτικού οξέος κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ δεν έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη σήψης κατά την διάρκεια παραμονής τους.^{133,134} Άλλη μελέτη έδειξε ότι η sE- και sP-σελεκτίνη αποτελούν βέλτιστοι προγνωστικοί δείκτες ανάπτυξης σήψης απ ό,τι η προκαλσιτονίνη και η CRP.¹³⁵

B. βιταμίνη D

Στη παρούσα μελέτη ασχοληθήκαμε και με την επίδραση των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D στην έκβαση βαρέως πασχόντων ασθενών. Η μελέτη μας έδειξε ότι οι αρχικά μη σηπτικοί βαρέως πάσχοντες ασθενείς είχαν έλλειψη βιταμίνης D σε ποσοστό 89% και οι μισοί από αυτούς επίπεδα βιταμίνης <7 ng/ml. Οι Lee et al., έδειξαν ότι η έλλειψη βιταμίνης D σε ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας μπορεί να αγγίζει το 50%.¹⁰³ Επιπροσθέτως, διερευνήσαμε αν τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συμβάλλουν στην ανάπτυξη σήψης, στη θνησιμότητα, στη παρατεταμένη διάκριση παραμονής στη ΜΕΘ ή στις λοιμώξεις αναπνευστικού. Τα δεδομένα μας έδειξαν ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D δεν φαίνεται να συνδέονται με

κακή έκβαση. Τα αποτελέσματά μας, ωστόσο, έδειξαν ότι τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συσχετίζονται με τις λοιμώξεις αναπνευστικού.

Η προγνωστική αξία της βιταμίνης D στην κρίσιμη νόσο και η θεραπευτική αξία της ως συμπλήρωμα είναι αμφιλεγόμενη. Δύο μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D τείνουν να έχουν υψηλότερα ποσοστά λοίμωξης, αν και δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων με βακτηριαιμία, πνευμονία, λοίμωξη ουροποιητικού, λοίμωξη μαλακών μορίων ή ενδοκοιλιακή λοίμωξη.^{136,137} Ωστόσο, η έλλειψη 25-υδροξυβιταμίνης D συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θετικής αιμοκαλλιέργειας σε σύγκριση με τους ασθενείς με επάρκεια βιταμίνης.¹⁰⁵

Οι De Pascale et al.,¹³⁸ παρατήρησαν σε σηπτικούς ασθενείς, ότι τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ μπορεί να αποτελούν σημαντικό παράγοντα κακής έκβασης όπως η θνησιμότητα λόγω σήψης και ο υψηλός ρυθμός τεκμηριωμένων λοιμώξεων. Μια πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση με δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες κατέδειξε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D μπορεί να αποτρέψει τις οξείες λοιμώξεις αναπνευστικού επιβεβαιώνοντας τα ευρήματά της μελέτης μας.¹³⁹

Άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ έλλειψης βιταμίνης D και θνησιμότητας ή διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ.^{120,140,141} Πρόσφατα, οι Kempker et al., δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D και του κινδύνου εκδήλωσης νοσοκομειακών λοιμώξεων, της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ καθώς και της θνησιμότητας.¹⁴²

Αντιθέτως, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D και έκβασης, όπως η θνησιμότητα, η σήψη, η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, και η διάρκεια νοσηλείας. Οι περισσότερες μελέτες έχουν διερευνήσει την έλλειψη βιταμίνης D με τη θνησιμότητα και έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση.^{104,105,109,115,143-145}

Η έλλειψη βιταμίνης D έχει επίσης συσχετισθεί με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ^{110,136,137} ενώ ευρήματα από άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη βιταμίνης D πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα σήψης και οργανικής δυσλειτουργίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.^{136,143}

Έχει προταθεί ότι τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας που παρατηρούνται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ανεπάρκεια και έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να προκληθούν από διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης και του ασβεστίου ή και της ανοσολογικής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.¹¹⁵ Από την άλλη πλευρά, άλλες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ αλλά δεν έχουν δείξει συσχέτιση με την νοσοκομειακή θνησιμότητα.^{136,137} Οι παράγοντες κινδύνου για τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D είναι η μεγάλη ηλικία, η χρήση αντηλιακών, η περιορισμένη έκθεση στον ήλιο, η μη λευκή φυλή, η παχυσαρκία, η χαμηλή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D και διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και η κυστική ίνωση. Ακόμη, διάφορα αίτια χαμηλών επιπέδων 25 υδροξυβιταμίνης D σε ασθενείς που εισάγονται στη ΜΕΘ προκαλούνται από αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και από την δυσλειτουργία του πεπτικού συστήματος.¹⁰⁹

Η 25-υδροξυβιταμίνη D, η πρόδρομη ουσία της δραστικής μορφής της βιταμίνης D, θεωρείται ο καλύτερος δείκτης της μεταβολικής κατάστασης της βιταμίνης D με αρκετά μεγάλο χρόνο ημιζωής και υψηλή συγκέντρωση στο πλάσμα.¹⁴⁶ Το 25 (OH) D συνδέεται φυσιολογικά με την δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D (VDBP) και την λευκωματίνη. Οι Yonemura et al.,¹⁴⁷ αξιολόγησαν εάν η έλλειψη της βιταμίνης D μειώνεται όταν υπάρχουν χαμηλές συγκεντρώσεις λευκωματίνης στον ορό ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Συμπέραναν ότι, οι μειωμένες συγκεντρώσεις λευκωματίνης στον ορό μπορεί να αποδοθούν, τουλάχιστον μερικώς, στην έλλειψη βιταμίνης D και ότι η συμπλήρωση με δραστικές μορφές βιταμίνης D αύξησε σημαντικά τις συγκεντρώσεις λευκωματίνης στους ανωτέρω ασθενείς. Στην ομάδα μας, οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη χαμηλή ομάδα βιταμίνης D (<7ng/ml) είχαν επίσης χαμηλότερες συγκεντρώσεις λευκωματίνης. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν αυξημένες τιμές λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με επίπεδα βιταμίνης D >7ng/ml.

Διφορούμενες είναι οι απόψεις για το εάν η βιταμίνη D μειώνει την φλεγμονή ή εάν η φλεγμονή μειώνει τη βιταμίνη D. Χρησιμοποιώντας δεδομένα από μια μεγάλη μελέτη, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έδειξαν να σχετίζονται με αυξημένες τιμές λευκών αιμοσφαιρίων σε ηλικιωμένα άτομα.¹⁴⁸ Επομένως, αυτά τα αντικρουόμενα ευρήματα δυσχεραίνουν να τεκμηριώσουν την αιτία και την επίδραση στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.¹⁴⁹ Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών

δείχνουν ότι η συμπληρωματική αγωγή με βιταμίνη D βελτιώνει την έκβαση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Το 2014, τα ευρήματα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής VITdAL-ICU έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης D₃ σε σύγκριση με το placebo δεν μείωσε την διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ ή στο νοσοκομείο ή την νοσοκομειακή θνησιμότητα.¹⁵⁰

Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι όλες οι ανωτέρω μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της παρούσης, έχουν μετρήσει την κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D. Δεδομένα από μελέτες υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D και ιδιαίτερα η δραστική της μορφή, η 1,25 (OH) D, διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο τόσο στην ομοίωση του ασβεστίου όσο και στην υγεία των οστών. Αυτή η ενεργός μορφή είναι υπεύθυνη για σχεδόν κάθε βιολογική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της αντιμικροβιακής και ανοσορρυθμιστικής δράσης της βιταμίνης D.^{151,152}

Επιπλέον, η μελέτη από τους Zitterman et al., κατέδειξε την ανωτερότητα της 1,25 (OH) D στην πρόβλεψη της θνησιμότητας σε σύγκριση με την 25 (OH) D.¹⁵³ Οι Marshall et al., επίσης, τονίζουν τη σημασία της μέτρησης της 1,25 (OH) D αντί της 25 (OH) D.¹⁵² Προσφάτως, τα χαμηλά επίπεδα της 1,25 (OH) D συσχετίστηκαν με αυξημένη θνησιμότητα 30 ημερών σε σηπτικούς ασθενείς. Ωστόσο, οι Ratzinger et al., σε μια προοπτική μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με υποψία σήψης που πληρούσαν δύο ή περισσότερα κριτήρια SIRS έδειξαν ότι ούτε η 25 (OH) D ούτε η 1,25 (OH) D θα μπορούσε να προβλέψει τη σήψη και τη θνησιμότητα.¹⁵⁵

Περιορισμοί της μελέτης

Η μελέτη μας έχει κάποιους δυνητικούς περιορισμούς. Όσον αφορά την μελέτη των βιοδεικτών, πρόκειται για μελέτη με μικρό αριθμό πλυθησμού. Όσον αφορά την βιταμίνη D υπάρχουν οι εξής περιορισμοί: Πρώτον, πρόκειται για μελέτη παρατήρησης από ένα μόνο κέντρο. Δεύτερον, τα επίπεδα της 25 (OH)D που λαμβάνονται εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ πιθανώς να είναι μια αντανάκλαση της ανεπάρκειας πριν από την εισαγωγή τους. Επίσης, δεν ελήφθησαν διαδοχικά δείγματα βιταμίνης D στη ΜΕΘ, γι αυτό δεν είχαμε τη δυνατότητα να καθορίσουμε αν η έλλειψη της βιταμίνης D ήταν παροδική ή παρατεταμένη σε ασθενείς με ανεπάρκεια ή μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σε ασθενείς με αρχικά φυσιολογικά επίπεδα. Ένας άλλος περιορισμός ήταν ότι

μελετήσαμε μόνο τη νοσοκομειακή θνησιμότητα και όχι την θνησιμότητα στις 30 μέρες. Τέλος, η μελέτη μας διεξήχθη σε γενική ΜΕΘ.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο συνδυασμός του γαλακτικού οξέος με τις E και P σελεκτίνες προσφέρει καλύτερη προγνωστική ακρίβεια για την εκδήλωση σήψης κατά την διάρκεια νοσηλείας ασθενών στη ΜΕΘ. Επιπλέον, στον μελετώμενο πληθυσμό μας, παρατηρήθηκαν πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Οι χαμηλές αυτές τιμές δεν συσχετίστηκαν με την εκδήλωση σήψης, την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ή την παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ. Ωστόσο, επίπεδα βιταμίνης D κάτω από 7ng/ml συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης λοιμώξεων αναπνευστικού στους ασθενείς που εκδήλωσαν σήψη. Περαιτέρω προοπτικές, πολυκεντρικές μελέτες χρειάζονται για την επίδραση της βιταμίνης D στις λοιμώξεις, στην σήψη και στην θνησιμότητα των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η σήψη είναι αρκετά συχνή στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και παρά την πρόοδο της επιστήμης στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, η θνησιμότητα λόγω σήψης παραμένει σε υψηλά ποσοστά.

Σκοπός. Εκτίμηση της προγνωστικής αξίας των επιπέδων γαλακτικού οξέος και της E και P σελεκτίνης κατά την εισαγωγή ασθενών στη ΜΕΘ και διερεύνηση των επιπέδων της 25-υδροξυβιταμίνης D σε σχέση με την έκβαση.

Υλικό-Μέθοδος. Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 227 βαρέως πάσχοντες ασθενείς αρχικά μη σηπτικοί οι οποίοι εισήχθησαν στη ΜΕΘ από τους οποίους οι 145 εκδήλωσαν σήψη κατά τη διάρκεια νοσηλείας. Για τον υπολογισμό της προγνωστικής ακρίβειας των βιοδεικτών στην σήψη (γαλακτικό οξύ, E και P σελεκτίνη) εφαρμόστηκαν καμπύλες ROC. Μια ομάδα 192 υγιών ατόμων χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των επιπέδων της βιταμίνης D με εκείνα των βαρέως πασχόντων ασθενών.

Αποτελέσματα. Τα επίπεδα γαλακτικού οξέος σε συνδυασμό με τις E- και P σελεκτίνες έδειξαν καλύτερη προγνωστική ακρίβεια με ευαισθησία και ειδικότητα 76% και 84% αντίστοιχα, και με μια περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) στα 0,854 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,775-0,932. $p < 0,001$). Όσον αφορά τα επίπεδα εισαγωγής της 25-υδροξυβιταμίνης D ήταν πολύ χαμηλότερα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς από εκείνα των υγιών ατόμων ($p < 0,0001$). Μεταξύ των ασθενών που εκδήλωσαν σήψη (N=145) παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αναπνευστικών λοιμώξεων στους ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης D $< 7 \text{ ng/ml}$ ($p = 0,007$).

Συμπεράσματα. Στον μελετώμενο πληθυσμό ο συνδυασμός γαλακτικού οξέος με τις E και P σελεκτίνες προσφέρει καλύτερη προγνωστική αξία στην εκδήλωση σήψης κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ($< 7 \text{ ng / ml}$) δεν προέβλεψαν την εκδήλωση σήψης, τον αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας ή την παρατεταμένη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ. Παρ'όλα αυτά οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ($< 7 \text{ ng / ml}$) που εκδήλωσαν σήψη κατά

την παραμονή τους στη ΜΕΘ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναπνευστικών λοιμώξεων.

Λέξεις κλειδιά. πρόγνωση, γαλακτικό οξύ, σελεκτίνες, βιταμίνη D, σήψη

ABSTRACT

Introduction. Sepsis is common in ICU patients and despite significant progress in the investigation of sepsis mechanisms, mortality due to sepsis remains high.

Aim. Evaluation of prognostic accuracy of lactate, E and P selectins levels in patients at ICU admission and examination of baseline 25-hydroxyvitamin D levels in association with outcome.

Material and Methods. In this study, 227 initially non-septic critically ill patients were enrolled in the ICU, of whom 145 developed sepsis during ICU stay. To calculate the prognostic accuracy of biomarkers in development of sepsis (lactate, E and P selectin), ROC curves were applied. A group of 192 healthy subjects was used to compare vitamin D levels with those of the critically ill patients.

Results. Lactate levels combined with sE- and sPselectin levels have the best prognostic accuracy showing a sensitivity and specificity of 76% and 84%, respectively, and an area under the curve (AUC) at 0.854 (95% confidence interval (CI)=0.775-0.932; $p < 0.001$). ICU admission 25-hydroxyvitamin D levels of critically-ill patients were much lower than those of healthy subjects ($p < 0.0001$). The median time to sepsis for the two patient groups did not differ, nor did the length of ICU stay. Both groups showed similar hospital mortality rates. Among patients who eventually became septic (N=145) there was an increased risk of respiratory infections in patients with vitamin D levels < 7 ng / ml ($p = 0.007$).

Conclusion In our patient cohort, combining sE- and sP-selectin with serum lactate offers better prognostic value for sepsis development during ICU hospitalization. Low vitamin D levels (< 7 ng/ml) at ICU admission do not predict sepsis development, increased risk of in-hospital mortality or longer stay in the ICU. However, patients with low admission vitamin D levels who will eventually develop sepsis are associated with development of respiratory tract infections.

Key words. Prognosis, lactate, selectins, vitamin D, sepsis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Majno G. The ancient riddle of Sepsis. *J Inf Dis* 1991;163: 937-945.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250–6.
4. Vincent, J.L. and Abraham, E. The last 100 years of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 173: 256–263.
5. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007 Jul;335(7625):879–83.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
7. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority – a WHO resolution. *N Engl J Med*. 2017;377:414–7.
8. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K, 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;193:259–72.
9. Torio C, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: the most expensive hospital conditions by payer, 2013. HCUP statistical brief #204. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.pdf>. Πρόσβαση 27 Απριλίου 2017.
10. Szakmany T, Lundin RM, Sharif B, et al. Sepsis prevalence and outcome on the general wards and emergency departments in Wales: results of a Multi-Centre, Observational, Point Prevalence Study. *PLoS One*. 2016;11:e0167230.
11. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344–53.

12. Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China. *PLoS One*. 2014;9:e107181.
13. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10:R42.
14. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014;312:90–2.
15. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10.
16. Sakhuja A, Nanchal RS, Gupta S, Amer H, Kumar G, Albright RC, Kashani KB. Trends and outcomes of severe sepsis in patients on maintenance dialysis. *Am J Nephrol*. 2016;43:97–103.
17. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care Lond Engl*. 2004;8:R291–8.
18. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129:1432–40.
19. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:510–3.
20. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546–54.
21. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34:2576–82.
22. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12:R158.
23. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:580–8.

24. Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας/Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης. Ενημερωτικό δελτίο για τη σήψη. Αθήνα 2011.
25. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377.
26. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annual review of pathology.* 2011 Jan ;6:19–48
27. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis:*Nature.* 2002 Dec 19-26;420(6917):885-91
28. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009, 37:2290-2298.
29. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin: a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection.* 1997;25:329–34.
30. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448–54.
31. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561–71.
32. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23–36.
33. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515–8.
34. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, Linden P, Maki DG, Nierman D, Pasculle W, Masur H. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36:1330–49.
35. Clerico A, Plebani M. Biomarkers for sepsis: an unfinished journey. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(6):1135–8.
36. Chesi G, Vazzana N, Giumelli C. Biomarkers for sepsis: past, present and future. *Ital J Med.*2016;10(4):301–9.
37. Rivers EP, Jaehne AK, Nguyen HB, et al. Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: not a time to give up, but to give it earlier. *Shock.* 2013;39(2):127–37.

38. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956–962.
39. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22:17–25.
40. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22:404–408.
41. Moomey CB Jr, Melton SM, Croce MA, Fabian TC, Proctor KG. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma. *Crit Care Med* 1999; 27:154–161.
42. Schreiber J, Nierhaus A, Vettorazzi E, Braune SA, Frings DP, Vashist Y, Izbicki JR, Kluge S. Rescue bedside laparotomy in the intensive care unit in patients too unstable for transport to the operating room. *Crit Care* 2014; 18:R123.
43. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* 2009;13:R90
44. Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med* 2007;33:1863–1865.
45. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettila V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:1066–1071
46. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest* 2003;123:1361–1366.
47. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, Brown CV, Demetriades D, Long W. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *Am J Surg* 2006;191:625–630.
48. Ferreruela M, Raurich JM, Ayestarán I et al. Hyperlactatemia in ICU patients: Incidence, causes and associated mortality. *J Crit Care*. 2017;42:200-205
49. Bolvardi E, Malmir J, Reihani H et al. The role of lactate clearance as a predictor of organ dysfunction and mortality in patients with severe sepsis. *Mater Sociomed*. 2016;28(1):57-60.

50. Juneja D, Singh O, Dang R (2011) Admission hyperlactatemia: causes, incidence, and impact on outcome of patients admitted in a general medical intensive care unit. *J Crit Care* 26:316–320
51. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med* 2015;43:567–573
52. Wacharasint P, Nakada T-A, Boyd JH, et al. Normal-Range Blood Lactate Concentration in Septic Shock Is Prognostic and Predictive. *Shock* 2012;38:4–10.
53. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Serial lactate determinations during circulatory shock. *J Trauma* 1993 Oct;35(4):584–8
54. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995;9:866-73.
55. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995;9:899-909.
56. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-101.
57. Malhotra R, Bird MI. L-Selectin-a signalling receptor for lipopolysaccharide. *Chem Biol* 1997;4:543-7.
58. Donnelly SC, Haslett C, Dransfield I, Robertson CE, Carter DC, Ross JA, et al. Role of selectins in development of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1994;344:215-9.
59. Malhotra R, Priest R, Foster MR, Bird MI. P-selectin binds to bacterial lipopolysaccharide. *Eur J Immunol* 1998;28: 983-8.
60. Malhotra R, Priest R, Bird MI. Role for L-selectin in lipopolysaccharide induced activation of neutrophils. *Biochem J* 1996;320:589-93
61. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981;117(1):13-23.
62. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med* 2006;32(9):1344-51.

63. Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, Nevalainen TJ, Nikoskelainen J. Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(7):523-30.
64. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):R234-42.
65. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995;21(1):114-21.
66. Rintala E, Irjala K, Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(11):973-8
67. Yonemori K, Kanda Y, Yamamoto R, Hamaki T, Suguro M, Chizuka A, et al. Clinical value of serial measurement of serum C-reactive protein level in neutropenic patients. *Leuk Lymphoma* 2001;41(5-6):607-14.
68. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 2005;74(4):297-303
69. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B, Hansson LO, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004;36(5):365-71.
70. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med.* 2009 May;35(5):909-13.
71. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery.* 2009;146:72–81.
72. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care.* 2006;10:R1.
73. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2002;28:1094–102.
74. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:ofv098.

75. 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
76. 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
77. 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
78. 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
79. 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
80. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007; 39(4):383-90.
81. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 3rd revised and extended. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000
82. Harbarth S, Albrich WC, Möller B. When once is not enough—further evidence of procalcitonin-guided antibiotic stewardship. *Crit Care* 2009; 13: 165.
83. Azevedo JR, Torres OJ, Czczko 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.
84. 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.
85. Ruiz-Rodriguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Ribas VJ, Perez 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.

86. 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
87. 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.
88. 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
89. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010; 19:2739–2745.
90. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;376:180–188.
91. Dickson I. New approaches to vitamin D. *Nature* 1987; 325:18. Minghetti PP, Norman AW. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ receptors: gene regulation and genetic circuitry. *Faseb J* 1988; 2:3043–3053.
92. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:353–373.
93. Akeno N, Saikatsu S, Kawane T, et al. Mouse vitamin D-24-hydroxylase: molecular cloning, tissue distribution, and transcriptional regulation by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1997; 138:2233–2240.
94. Adorini L, Penna G, Giarratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands. *J Steroid BiochemMol Biol* 2004; 89–90:437–441.
95. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, et al. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003; 89:922–932.
96. Heine G, Anton K, Henz BM, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002; 32:3395–3404.
97. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011; 59:881–886.
98. Sigmundsdottir H. From the bench to the clinic: new aspects on immunoregulation by vitamin D analogs. *Dermatoendocrinol* 2011; 3:187–192.

99. White JH. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection. *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul 1;523(1):58-63.
100. Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med* 2011; 11:325–335.
101. Me´ ndez-Samperio P. The human cathelicidin hCAP18/LL-37: a multifunctional peptide involved in mycobacterial infections. *Peptides* 2010; 31: 1791–1798.
102. Bhan I, Camargo CA, Wenger J, et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and human cathelicidin in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1302–1304; e1
103. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1912–1914.
104. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2011; 39:671–677.
105. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2012; 40:63–72.
106. Braun AB, Litonjua AA, Moromizato T, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and acute kidney injury in the critically ill. *Crit Care Med* 2012; 40:3170–3179.
107. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care* 2014; 18:R47
108. Annweiler C, Pochic S, Fantino B, et al. Serum vitamin D concentration and short-term mortality among geriatric inpatients in acute care settings. *Adv Ther* 2010; 27:245–249.
109. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011; 15:R292
110. Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, et al. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg* 2012.
111. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384–390.

112. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hypponen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Brit J Nutr* 2011; 106:1433–1440
113. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE* 2010; 5:e11088.
114. Camargo CA, Ginde AA, Masbach JM. Vitamin D, childhood wheezing, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. In Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. third ed. London, UK: Elsevier; 2011. pp. 2005–2006.
115. Arnson Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *Q J Med* 2012 [Epub ahead of print].
116. Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, et al. No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2010; 50:175–180.
117. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:754–759.
118. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30:980–986.
119. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. C-reactive protein and fibrinogen of bedridden older patients in a six-month vitamin D supplementation trial. *J Nutr Health Aging* 2009; 13:435–439.
120. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, et al. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2010; 36:1609–1611.
121. Bang UC, Novovic S, Andersen AM, et al. Variations in serum 25-hydroxyvitamin D during acute pancreatitis: an exploratory longitudinal study. *Endocr Res* 2011; 36:135–141.
122. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2006; 143, 58–64.

123. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: a randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2015; 43, 1928–1937.
124. Leaf DE, Raed D, Donnino MW, et al. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190, 533–541.
125. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ and Vincent JL: Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171(2): 221- 226.
126. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE and Weiss JW: Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45(5): 524-528.
127. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, Hollenberg SM and Parrillo JE: Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007; 33(6): 970-977.
128. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL and Christie JD: Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1670-1677.
129. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M and Grimaud D: Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1): 1021-1026.
130. Revely JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM and Chioloro RL: Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005; 33(10): 2235-2240.
131. Aird WC: The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101(10): 3765- 3777.
132. Maniatis NA, Kotanidou A, Catravas JD and Orfanos SE: Endothelial pathomechanisms in acute lung injury. *Vascul Pharmacol* 2008; 49(4-6): 119-133.
133. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC Jr. and Shapiro NI: Diagnostic Characteristics of a Clinical Screening Tool in Combination With Measuring Bedside Lactate Level in Emergency Department Patients With Suspected Sepsis. *Acad Emerg Med* 2014; 21(8): 853-857.
134. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF and Mistry RD: The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med* 2012; 19(11): 1276-1280.

135. Vassiliou AG, Mastora Z, Orfanos SE, Jahaj E, Maniatis NA, Koutsoukou A, Armaganidis A and Kotanidou A: Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development. *Cytokine* 2014;69(2): 240-247.
136. Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A, Wilson R, Dolman H: Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2012;203(3):379-82.
137. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK: Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(6):713-20.
138. De Pascale G, Vallecoccia MS, Schiattarella A, Di Gravio V, Cutuli SL, Bello G, Montini L, Pennisi MA, Spanu T, Zuppi C, Quraishi SA, Antonelli M: Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. *Clin Microbiol Infec* 2016; t 22(5):456.
139. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson SJr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CAJr: Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356:i6583.
140. Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, Degl'Innocenti S, Linden M, Zagli G, Peris A: Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anestesiol* 2011; 77(12):1184-9.
141. Aygencel G, Turkoglu M, Tuncel AF, Candir BA, Bildaci YD, Pasaoglu H: Is vitamin d insufficiency associated with mortality of critically ill patients? *Crit Care Res Pract* 2013:856747.
142. Kempker JA, West KG, Kempker RR, Siwamogsatham O, Alvarez JA, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS: Vitamin d status and the risk for hospital-acquired infections in critically ill adults: a prospective cohort study. *PLoS One* 2015; 10(4):e0122136.
143. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB: Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med* 2014;42(1):97-107.

144. Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J: Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Crit Care* 2014; 23(5):e72-9.
145. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN: Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12(3):208-11.
146. Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW, Giovannucci EL: A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(14):1120-9.
147. Yonemura K, Fujimoto T, Fujigaki Y, Hishida A: Vitamin D deficiency is implicated in reduced serum albumin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2):337-44.
148. De Oliveira C, Biddulph JP, Hirani V and Schneider JC: Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Nutr Sci* 2017;6(e1):1-6.
149. Kempker JA, Han JE, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS: Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. *Dermatoendocrinol* 2012; 4(2):101-8.
150. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, Urbanic Purkart T, Waltensdorfer A, Munch A, Warnkross H, Stojakovic T, Bisping E, Toller W, Smolle KH, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H: Effect of High-Dose Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients With Vitamin D Deficiency: The VITdAL-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014; 312(15):1520-30.
151. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS: Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004;215(1-2):31-8.
152. Marshall TG: Vitamin D discovery outpaces FDA decision making. *Bioessays* 2008;30(2):173-82.
153. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, Gotting C, Kuhn J, Koertke H, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R: Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem* 2009; 55(6):1163-70.
154. Nguyen HB, Eshete B, Lau KH, Sai A, Villarín M, Baylink D: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D: an outcome prognosticator in human sepsis. *PLoS One* 2013;8(5):e64348.

155. Ratzinger F, Haslacher H, Stadlberger M, Schmidt RL, Obermuller M, Schmetterer KG, Perkmann T, Makristathis A, Marculescu R, Burgmann H: 25(OH)D and 1,25(OH)D vitamin D fails to predict sepsis and mortality in a prospective cohort study. *Sci Rep*2017; 7:40646.