



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ:**

**“Η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών επηρεάζει την εκτιμώμενη με την
μέθοδο της μικροδιάλυσης, σχέση γαλακτικού/πυροσταφυλικού στο διάμεσο
χώρο, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρή σήψη”**

ΜΑΡΙΑ ΘΕΟΔΩΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ - ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ι. Μ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ.2, Νόμος 5343/32

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΊΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΝΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΨΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΩΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΨΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΩΝ.

■



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΓΓΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΔΕΚΑΝ-
 ΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε΄ ΟΛΟΥΣ
 ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗ-
 ΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΥ
 ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΓΟΥ
 ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΙΚΟ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΥΣΙΕ ΜΟΥ ΚΑΙ
 ΝΑ ΜΟΙΡΑΕΤΩ ΜΑΣ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΨΗΜΑ-
 ΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΓΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟ-
 ΓΟΥΟΥΣ ΤΟΥΣ ΙΚΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙ-
 ΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ
 ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΑΓ-
 ΓΕΛΚΕ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΩ-
 ΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ
 ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ
 ΤΡΑΠΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε΄ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ
 ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΣΤΟΝ ΙΔΙΟΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ
 ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ
 ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΥΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ
 ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ
 ΚΑΝΕΝΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ
 ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ.
 ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ
 Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ
 ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΙΜΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΗΣΩ
 ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΓΟ ΝΙΘΟΥΣ ΔΕΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ
 ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε΄ ΟΠΟΙΑ ΕΠΙΠΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ
 ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ
 ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΤΕΝΕΤΗΣΙΑ
 ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΔΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ
 ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΝ
 ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή Κ' ΕΚΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝ-
 ΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΚΟΠΟΙΗΣΩ, ΝΑ ΣΙΩ-
 ΠΗΣΩ ΚΑ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ
 ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΠΟΛΔΥΣΩ
 ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ
 ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑ' ΑΘΕ-
 ΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΙΣΤΩ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διατριβής μου, θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όσους στάθηκαν δίπλα μου σ' αυτή την επίπονη προσπάθεια και συνέβαλαν ουσιαστικά άμεσα ή έμμεσα, στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια κ. Ιωάννα Δημοπούλου που με εμπιστεύτηκε αναλαμβάνοντας την επίβλεψη της παρούσας διατριβής, δίνοντάς μου την ευκαιρία να την υλοποιήσω. Με τον μεταδοτικό ενθουσιασμό της για την έρευνα με καθοδήγησε επιστημονικά και συνέβαλε ουσιαστικά, προσφέροντάς μου συνεχώς αμέριστη ηθική υποστήριξη, συμπαράσταση και την αδιάλειπτη βοήθειά της.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω εγκάρδια τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Απόστολο Αρμαγανίδη στον οποίο εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου για την διακριτική του υποστήριξη και τον Καθηγητή κ. Στυλιανό Ορφανό για την άμεση ανταπόκριση του κάθε φορά που χρειαζόμουν τη βοήθειά του.

Σ' αυτό το σημείο, θα ήταν τεράστιο λάθος αν δεν ευχαριστούσα ξεχωριστά επίκουρο Καθηγητή κ. Πέτρο Κοπτερίδη για την πολύτιμη βοήθεια του στη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων της εργασίας και στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, καθώς και τον νοσηλευτή κ. Αργύριο Διαμαντάκη, για την τεράστια συμβολή του στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της συγκεκριμένης εργασίας και για την άψογη συνεργασία μαζί του. Η αφοσίωση, η εργατικότητα και η μεθοδικότητα του είναι παράδειγμα προς μίμηση.

Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ προς την Καθηγήτρια κ. Αναστασία Κοτανίδου τόσο για την επιστημονική της καθοδήγηση όσο και γιατί συνέβαλε ουσιαστικά και με κάθε τρόπο στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Όμως, δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ και στον Ακαδημαϊκό Ομότιμο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χαράλαμπο Ρούσσο, τον άνθρωπο που θεωρώ τον μέντορά μου, τον κατά τον Ιπποκράτη «διδάξαντά με τήν τέχνην ταύτην», ο οποίος από τα πρώτα βήματα μου στην Εντατική με παρότρυνε να συμμετέχω σε μια αδιάκοπη εκπαιδευτική διαδικασία και με έκανε να πιστεύω στον εαυτό μου.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, κυρίως τον σύζυγό μου Σπύρο και την κορούλα μου Αλίκη-Ευσταθία καθώς και τα αδέρφια μου για την τεράστια ανιδιοτελή αγάπη που μου έδωσαν και συνεχίζουν να μου δίνουν κάνοντας με να ξεπερνάω τις δυσκολίες της ζωής.

ΑΦΙΕΡΩΜΕΝΟ

*Στην οικογένειά μου
και
στους Αγαπημένους μου γονείς
Χρήστο και Ευσταθία
που με προστατεύουν από εκεί ψηλά*

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: Θεοδωρακοπούλου Μαρία
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ Χρήστος
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 28-07-1963
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Μόντρεαλ Καναδά
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Έγγαμος, 1 Παιδί
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Γαλήνης 19, Κάντζα Παλλήνης, ΤΚ 15351
ΤΗΛΕΦΩΝΟ: ΟΙΚΙΑΣ 210 - 6042445
ΕΡΓΑΣΙΑΣ 210 – 5832154 (2184)
ΚΙΝΗΤΟ 6944357212
FAX: 210-5326414
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΑΧΥΔΡΟΜΕΙΟ: mariatheodor10@gmail.com
ΘΕΣΗ: Διευθύντρια ΕΣΥ ΜΕΘ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΠΓΝ «Αττικόν»

ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΤΥΧΙΟ	ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ	ΕΤΟΣ ΑΠΟΦΟΙΤΗΣΗΣ
BSc Science Spec. Biology (Πτυχίο Βιολογίας)	Concordia University Montreal Canada	1986 (Άριστα)
Doctor of Medicine (Πτυχίο Ιατρικής)	Ross University Portsmouth, Dominica, Off shore -U.S.A.	1991 (Άριστα)
Diploma of Institutional Administration (Δίπλωμα Διοικήσεως Ιδρυμάτων και Νοσοκομείων)	Concordia University Montreal Canada	1992 (Άριστα)
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Εξειδίκευσης (MASTER) (Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική)	Ιατρική και Βιολογική Σχολή ΕΚΠΑ	2000
European ESPEN Diploma In Clinical Nutrition	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism and the Union Européenne des Médecins Spécialist	2010
Διδακτορικό	Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ	Υπό εκπόνηση

ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλική (Σπουδές σε Αγγλόφωνη χώρα)

Γαλλική (Υποχρεωτική γνώση της γαλλικής γλώσσας για απόκτηση πτυχίου στις γαλλόφωνες περιοχές του Καναδά).

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή με εκπαιδευτικές εισηγήσεις στα προγράμματα του κοινωφελούς Ιδρύματος Μιχαήλ Στασινόπουλου- Βιοχάλκο.

Συμμετοχή με εισηγήσεις στα προγράμματα του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, «Το Πανεπιστήμιο κοντά στον πολίτη»

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας από το 2002

Μέλος του ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας από το 2009-σήμερα και **Ταμίας** της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας από 2015-σήμερα

Μέλος του ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Εντερικής Παρεντερικής Διατροφής και Μεταβολισμού από 2011 και **Πρόεδρος** της Ελληνικής Εταιρείας Εντερικής Παρεντερικής Διατροφής και Μεταβολισμού από 2013-σήμερα

Μέλος της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας από το 1999

Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Τραύματος από το 1999

Μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (ESICM) από το 2002 και **Εθνικός Εκπρόσωπος (Country Representative)** του ESICM στην Ελλάδα από το 2015

Μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής (ESPEN)

Μέλος της Ελληνικής ομάδας μελέτης της σήψης και **μέλος της συντακτικής επιτροπής** του ενημερωτικού δελτίου για τη σήψη από το 2011

Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών από το 2012

Μέλος του Concordia University Alumni Association

Μέλος του Ross University Alumni Association

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

Υποτροφία εσωτερικού από το ΙΚΥ για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα ειδίκευσης Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική. Από 11/98 έως και 7/99

ΒΡΑΒΕΙΑ

1. ESPEN 2005 Travel Fellowship για το abstract 'Enteral Immunonutrition and the non septic critically ill patient.' M Theodorakopoulou, N Skabas, M Lignos, S Ioannidou, K Kandili, A Armaganidis 27th Congress of ESPEN, Brussels, August 27-30, 2005.
2. Poster Award 1st prize για το abstract 'Immunomodulatory effects of esmolol in a septic animal model due to multidrug-resistant Pseudomonas Aeruginosa pyelonephritis' G Dimopoulos, T Tsaganos, M Theodorakopoulou, H Tzepi, M Lignos, A Armaganidis, E Giamarellos-Bourboulis 28th International Symposium on Intensive Care Medicine, Brussels, March 18-21, 2008.

ΕΥΑΡΕΣΚΕΙΑ

Από Διοικητικό Διευθυντή του 3ου Νοσοκομείου ΙΚΑ για την οργάνωση και λειτουργία της **πρώτης** Μονάδας Εντατικής Θεραπείας στο ΙΚΑ

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

<i>Νοσοκομείο</i>	<i>Θέση</i>	<i>Χρονική Διάρκεια</i>
Υπηρεσία υπαίθρου, Υγειονομικός σταθμός Μάνεση	Αγροτικός Ιατρός.	01-06-1993 --- 01-06-1994 (1 έτος)
Α΄ Χειρουργική Κλινική ΓΝΝ Καλαμάτας	Ειδικευόμενη χειρουργός	01-06-1994 --- 05-05-1996 (2 έτη)
Κρατική Χειρουργική ΠΓΝ Ιπποκράτειο Αθηνών	Ειδικευόμενη χειρουργός	05-05-1996 --- 22-07-1999 (3 έτη)
Ιατρικό Κέντρο Παλαιού Φαλήρου	Έμμισθος χειρουργός. Επιμ.Β΄. (Ειδικευμένη ιατρός)	01-09-1999 --- 12-06-2000 (9 μήνες)
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ΠΓΝ Ευαγγελισμός	Εξειδικευόμενη Ιατρός	13-06-2000 --- 04-10-2002 (2 έτη & 4 μήνες)
Κεντρική Κλινική Αθηνών Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.	Έμμισθος Ιατρός ΜΕΘ .	02-03-2001 --- 01-11-2001 (8 μήνες)
Θεραπευτήριο Υγεία Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	Έμμισθος Εφημερεύων Ιατρός ΜΕΘ.	10-07-2002 --- 30-01-2004 (1 έτος & 6 μήνες)
Κεντρική Κλινική Αθηνών Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	Έμμισθος Εφημερεύων Ιατρός ΜΕΘ	01-11-2002 --- 30-06-2003 (7 μήνες)
Έναρξη ελεύθερου επαγγέλματος	Ιατρός Χειρουργός	05-12-2002 --- 30-02-2004 (1 έτος & 2 μήνες)
3ο Νοσοκομείο ΙΚΑ	Ιατρός Μονάδος Εντατικής Θεραπείας και Ανάληψη καθηκόντων Διευθυντού Μονάδας	10-04-2003 --- 11-03-2004 (11 μήνες)
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών "ΑΤΤΙΚΟ"	Επιμελητής Β΄ Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας	11- 03 - 2004 --- 06-07- 2011 (7έτη & 4 μήνες)
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών "ΑΤΤΙΚΟ"	Επιμελητής Α΄ Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας	07- 07 - 2011 --- 23-11- 2016 (5 έτη & 2 μήνες)
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών "ΑΤΤΙΚΟ"	Διευθύντρια ΕΣΥ Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας	24 - 11 - 2016 --- σήμερα (2 έτη & 4 μήνες)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (46)

1. Case Report: Total abdominal hysterectomy, bilateral salpingophorectomy-cancer of the cervix
Mary Theodorakopoulos
William Harvey Hospital Newsletter, Issue 22, Spring 1989
2. Case Report: Primigravida – Twin pregnancy – Pregnancy Induced hypertension 3rd trimester – Induction of labor – Failure to progress to stage 2 – Emergency lower segment C-section
Mary Theodorakopoulos
William Harvey Hospital Newsletter, Issue 22, Spring 1989
3. Thyrotoxicosis. Diagnosis and Management
Mary Theodorakopoulos
William Harvey Hospital Newsletter, Vol 25, Winter 1990
4. The management of nephrotic syndrome
Mary Theodorakopoulos
William Harvey Hospital Newsletter, Vol 25, Winter 1990
5. Angina – a new approach to management
Mary Theodorakopoulos
William Harvey Hospital Newsletter, Vol 26, Spring 1990
6. Unresectable pancreatic cancer: Is a multi-modality approach a promising therapeutic alternative;
N.J.Lygidakis, G.Dedemadi, N.Spenzaris, **M.Theodorakopoulou**
Hepatogastroenterology, 16, vol 44, July-Aug 1997, pgs 921-1228
7. Resection of unresectable secondary liver tumors – new frontiers in liver surgery.
Lygidakis NJ, **Theodorakopoulou M**, Dedemadi G, Spentzouris N, Kyriakou A, Gemos K, Kekis S, Protopsaltis J, Pearl A
Hepatogastroenterology, 18, vol 44, Nov- Dec 1997, pgs 1632-40.
8. Pancreatic resection for pancreatic carcinoma combined with neo- and adjuvant loco regional targeting immunotherapy – a prospective randomized study
Lygidakis NJ, Spentzouris N, **Theodorakopoulou M**, Dedemadi G, Gemos K, Kyriakou A
Hepatogastroenterology, 20, vol 45, Mar-Apr 1998, pgs 396-403.
9. Intrasplenic immunostimulation in malignancies fact or fiction? Present and future
Lygidakis NJ, Spentzouris N, Dedemadi G, Kyriakou A, **Theodorakopoulou M**
Hepatogastroenterology, 20, vol 45, Mar-Apr 1998, pgs 404-10.
10. Leptospirosis presenting with encephalitis-induced coma
I. Dimopoulou, P.Politis, G. Panagiotakopoulos, L.Moulopoulos, **M. Theodorakopoulou**, D. Bisirtzoglou, C. Routsis, Charis Roussos.
Intensive Care Medicine, 2002 Nov; 28(11):1682

11. Hemorrhagic cardiac tamponade in critically ill patients with acute renal failure.
Zakyntinos E, **Theodorakopoulou Maria**, Daniil Z, Konstantinidis K, Zakyntinos S.
Heart Lung. 2004 Jan-Feb; 33(1):55-60
12. Health related quality of life and disability in survivors of multiple trauma one year after ICU discharge
Dimopoulou I, Anthi A, Mastora Z, **Theodorakopoulou M**, Konstandinidis A, Evangelou E, Mandragos K, Roussos C.
Am J Phys Med Rehabil. 2004 Mar; 83(3):171-6.
13. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe trauma: incidence, pattern and predisposing factors
Dimopoulou I, Tsagarakis S, **Theodorakopoulou M**, Douches E, Zervou M, Kouyialis AT, Thalassinos N, Roussos C.
Intensive Care Medicine. June 2004; 30(6):1051-7
14. Cyclophosphamide-induced Hemorrhagic Cystitis successfully treated with conjugated estrogens
P. Kopterides, **M. Theodorakopoulou**, S.Mentzelopoulos, A. Armaganidis
Am J Hematol, 2005 Oct; 80(2): 166-7
15. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: results from a large cohort of 203 mixed ICU patients
Dimopoulou I, Stamoulis K, Ilias I, Tzanela M, Lyberopoulos P, Orfanos S, Armaganidis A, **Theodorakopoulou M**, Tsgarakis S.
Intensive Care Medicine 2007, Dec; 33(12):2116-21
16. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an Intensive Care Unit
Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A, Lyberopoulos P, Tzanela M, Orfanos S, **Theodorakopoulou M**, Tsgarakis S, Dimopoulou I.
Hormones 2007, July-Sept; 6(3):218-26
17. Osborn waves in sepsis-induced hypothermia Petros Kopterides, Andreas Synetos, **Maria Theodorakopoulou**, Apostolos Armaganidis, Stamatios Lerakis.
Int Journal of Cardiology 2008, Vol. 129(2), pp 297-299
18. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of TREM-1 on U937 monocytes
I.Dimopoulou, S. Orfanos, A. Pelekanou, A. Kotanidou, O. Livaditi, C. Augustatou, M. Zervou, E.Douka, **M. Theodorakopoulou**, V. Karagianni E.Douzinis, A. Armaganidis, E. Giamarellos-Bourboulis
Inflamm Res. 2009 Mar; 58(3):127-32
19. Prognostic importance of increased plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in a large noncardiac, general intensive care unit population
Kotanidou, P. Karsaliakos, M. Tzanela, I. Mavrou, P. Kopterides, E. Papadomichelakis, **M. Theodorakopoulou**, E. Botoula, I.Tsangaris, M. Lignos, I. Ikonomidis, I. Ilias, A. Armaganidis, S.E.Orfanos, I. Dimopoulou
Shock. 2009 Apr; 31(4):342-7 (IF=3.325).

20. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of Trem-1 on U937 monocytes Dimopoulou I, Orfanos SE, Pelekanou A, Kotanidou A, Livaditi O, Augustatou C, Zervou M, Douka E, **Theodorakopoulou M**, Karagianni V, Douzinas E, Armaganidis A, Giamarellos-Bourboulis EJ.
Inflamm Res. 2009 Mar; 58(3):127-32
21. Acute renal failure and neurological manifestations following ingestion of wild mushrooms.
Frantzeskaki F, **Theodorakopoulou M**, Mavrou I, Armaganidis A
Indian J Nephrol 2009 Oct; 19(4):175-7
22. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis.
Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, Apostolidou E, Carrer DP, Dimopoulos G, Economou A, Efthymiou G, Galanakis N, Galani L, Gargalianos P, Karaiskos I, Katsenos C, Kavatha D, Koratzanis E, Labropoulos P, Lada M, Nakos G, Paggalou E, Panoutsopoulos G, Paraschos M, Pavleas I, Pontikis K, Poulakou G, Prekates A, Sybardi S, **Theodorakopoulou M**, Trakatelli C, Tsiaoussis P, Gogos C, Giamarellou H, Armaganidis A, Meisner M;
On behalf of the Hellenic Sepsis Study Group
J Crit Care Vol. 26, no 3, pp 331, 2011
23. Kinetics of Adipose Tissue Microdialysis-Derived Metabolites in Critically ILL Septic Patients: Associations with Sepsis Severity and Clinical Outcome.
Dimopoulou I, Nikitas N, Orfanos SE, **Theodorakopoulou M**, Vassiliadi D, Ilias I, Ikonomidis I, Boutati E, Maratou E, Tsangaris I, Karkouli G, Tsafo E, Diamantakis A, Kopterides P, Maniatis N, Kotanidou A, Armaganidis A, U Ungerstedt.
Shock. Vol. 35, No 4, pp 343-348, 2011
24. Microdialysis-assessed interstitium alterations during sepsis: relationship to stage, infection, and pathogen.
Kopterides P, Nikitas N, Vassiliadi D, Orfanos SE, **Theodorakopoulou M**, Ilias I, Boutati E, Dimitriadis G, Maratou E, Diamantakis A, Armaganidis A, Ungerstedt U, Dimopoulou I.
Intensive Care Med. 2011 Nov;37(11):1756-64.
25. TREM-1 expression on neutrophils and monocytes of septic patients: relation to the underlying infection and the implicated pathogen.
Poukoulidou T, Spyridaki A, Mihailidou I, Kopterides P, Pistiki A, Alexiou Z, Chrisofos M, Dimopoulou I, Drimoussis P, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koutelidakis I, Marioli A, Mega A, Orfanos S, **Theodorakopoulou M**, Tsironis C, Maggina N, Polychronopoulos V, Tsangaris I;
Hellenic Sepsis Study Group
BMC Infect Dis. 2011 Nov 4; 11:309.

26. Red blood cell transfusion affects microdialysis-assessed interstitial lactate/pyruvate ratio in critically ill patients with late sepsis.
Kopterides P, **Theodorakopoulou M**, Nikitas N, Ilias I, Vassiliadi DA, Orfanos SE, Tsangaris I, Maniatis NA, Tsantes AE, Travlou A, Dimitriadis G, Armaganidis A, Ungerstedt U, Dimopoulou I.
Intensive Care Med. 2012 Nov;38(11):1843-50.
27. Interstitial cortisol obtained by microdialysis in mechanically ventilated septic patients: Correlations with total and free serum cortisol.
Vassiliadi DA, Ilias I, Tzanela M, Nikitas N, **Theodorakopoulou M**, Kopterides P, Maniatis N, Diamantakis A, Orfanos SE, Perogamvros I, Armaganidis A, Keevil BG, Tsagarakis S, Dimopoulou I.
J Crit Care. 2013 Apr;28(2):158-65.
28. Infectious diseases in patients receiving monoclonal antibodies.
George Dimopoulos, Irene Karampela, Irene-Sofia Karampi, Fotis Drakopanagiotakis, **Maria Theodorakopoulou**, Apostolos Armaganidis
PNEUMON Number 4, Vol. 25, October-December 2012
29. Interrelationship between blood and tissue lactate in a general intensive care unit: a subcutaneous adipose tissue microdialysis study on 162 critically ill patients
Kopterides P, **Theodorakopoulou M**, Ilias I, Nikitas N, Frantzeskaki F, Vassiliadi DA, Armaganidis A, Dimopoulou I.
J Crit Care. 2012 Dec;27(6):742
30. Controversies in the management of the critically ill: the role of probiotics.
Theodorakopoulou M, Perros E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimopoulos G.
Int J Antimicrob Agent 2013 Jun;42
31. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: A review
Aikaterini Flevari, **Maria Theodorakopoulou**, Aristeia Velegraki, Apostolos Armaganidis, George Dimopoulos
Clinical Interv Aging 2013;8 1199-1208
32. Elevated adipose tissue lactate to pyruvate (L/P) ratio predicts poor outcome in critically ill patients with septic shock: a microdialysis study
Nikitas Nikitas, Petros Kopterides, Ioannis Ilias, **Maria Theodorakopoulou**, Dimitra-Argyro Vassiliadi, Apostolos Armaganidis, Ioanna Dimopoulou
Minerva Anestesiologica 2013 Nov; 79(11):1229-37
33. Yeast central nervous system infection in a critically ill patient: a case report
Frantzeska Frantzeskaki, Chryssi Diakaki, Michalis Rizow, **Maria Theodorakopoulou**, Panagiotis Papadopoulos, Anastasia Antonopoulou, Nikitas Nikitas, Elias Brountzos, Aristeia Velegraki, Elisabeth Paramythiotou, John Panagiotides, Apostolos Armaganidis and George Dimopoulos
Journal of Medical Case Reports 2014, 8:253

34. Coronary flow reserve is associated with tissue ischemia and is an additive predictor of intensive care unit mortality to traditional risk scores in septic shock
Ignatios Ikonomidis, George Makavos, Nikitas Nikitas, Ioannis Paraskevoidis, Argyris Diamantakis, Petros Kopterides, **Maria Theodorakopoulou**, John Parissis, John Lekakis, Apostolos Armaganidis, Ioanna Dimopoulou
International Journal of Cardiology, 2014

35. Esmolol: immunomodulator in pyelonephritis by Pseudomonas aeruginosa.
Dimopoulos G, **Theodorakopoulou M**, Armaganidis A, Tzepe IM, Lignos M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T.
J Surg Res 2015 Sep; 198(1):175-84

36. A series of fungal infection with rare presentation in critically ill patients:diagnostic and treatment challenges
Frantzeskaki, C Diakaki, M Rizos, **M Theodorakopoulou**, P Papadopoulos, A Antonopoulou, N Nikitas, E Broutzos, E Paramythiotou, John Panagiotides, A Armaganidis, G Dimopoulos
PNEUMON Vol28 no2, April-June 2015

37. Evidence of Subcutaneous Tissue Lipolysis Enhancement by Endogenous Cortisol in Critically ill Patients Without Shock
Ilias I, TzanelaM, Nikitas N, Vassilisi D, **Theodorakopoulou M**, Apolonatou S, Tsagarakis S, Dimopoulou I.
In Vivo 2015 Jul-Aug; 29(4):497-9

38. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-middle- and high-income countries.
International Surgical Outcomes Study group
Br J Anaesth 2016 Oct 31; 117(5): 601-609.

39. Immunoparalysis: Clinical and immunological associations in SIRS and severe sepsis patients.
Papadopoulos P, Pistiki A, Theodorakopoulou M, Christodouloupoulou T, Damoraki G, Goukos D, Briassouli E, Dimopoulou I, Armaganidis A, Nanas S, Briassoulis G, Tsiodras S.
Cytokine 2017 Apr; 92:83-92.

40. Critical care admission following elective surgery was not associated with survival benefit: prospective analysis of data from 27 countries.
Kahan BC, Koulenti D, Arvaniti K, Beavis V, Campbell D, Chan M, Moreno R, Pearse RM; International Surgical Outcomes Study (ISOS) group
Intensive Care Med. 2017 Jul;43(7):971-979.

41. Microdialysis-Assessed Adipose Tissue Metabolism in Critically Ill Patients.
Ilias I, Nikitas N, Theodorakopoulou M, Dimopoulou I.
Recent Pat Endocr Metab Immun Drug Discov 2017;11(1):32-38.

42. The surgical safety checklist and patient outcomes after surgery: a prospective observational cohort study, systematic review and meta-analysis.
Abbott TEF, Ahmad T, Phull MK, Fowler AJ, Hewson R, Biccard BM, Chew MS, Gillies M, Pearse RM;
International Surgical Outcomes Study (ISOS) group
Br J Anaesth 2018 Jan;120(1):146-155.
43. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. Research article
E Chrysanthopoulou, E. Karampella, K. Ntai, V. Galarioti, C. Diakaki, **M. Theodorakopoulou**, and A. Armaganidis
J Clin Nephrol Res 2018;5(3):1091.
44. Mandatory Folic Acid Food Fortification to Prevent Neural Tube Defects: The Pro or Con Debate. Review article
E Chrysanthopoulou, E. Karampella, Diakaki, **M. Theodorakopoulou** and A. Armaganidis
American Journal of Internal Medicine 2018;6(4):66-72
45. Microdialysis-Assessed Adipose Tissue Metabolism, Circulating Cytokines and Outcome in Critical Illnes.
Ilias I, Apollonatos S, Nikitas N, Theodorakopoulou M, Vassiliou AG, Kotanidou A, Dimopoulou I
Metabolites 2018 Oct 6;8(4). pii: E62. doi: 10.3390/metabo8040062.
46. Adipose Tissue Lactate Clearance but Not Blood Lactate Clearance Is Associated with Clinical Outcome in Sepsis or Septic Shock during the Post-Resuscitation Period.
Ilias I, Apollonatos S, Vassiliadi DA, Nikitas N, Theodorakopoulou M, Diamantakis A, Kotanidou A, Dimopoulou I.
Metabolites 2018 Apr 21;8(2). pii: E28. doi: 10.3390/metabo8020028.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (7)

1. Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος και επιπλοκές. Τι παραμένει για τον χειρουργό;
Κ.Μεγαλοκονόμος, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ο. Παπαδόπουλος, Π.Κωστής,
Β.Τρεττώ, Ν.Σπεντζούρης, Κ.Συκιώτης.
Hellenic Journal of Gastroenterology, Vol 10 (suppl 1997), PO126
2. Υπερμεγέθης κακοήθης φυλοειδής όγκος μαστού
Κ.Μεγαλοκονόμος, Ι.Σαρητζόγλου, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε.Τζιράκης,
Α.Νησιώτης, Κ. Συκιώτης.
Ογκολογικά αρχεία, τόμος 5, τεύχος 1-4, 1998.
3. Αίτια αποτυχίας ενδοσκοπικής αιμόστασης σε μη κίρσική αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Σ. Ζουριδάκης, Ε. Σιγγελάκη, Π. Μπασιούκας
Hellenic Journal of Gastroenterology, Vol 11 (suppl 1998), AA136
4. Συσχέτιση του σταδίου του καρκίνου του στομάχου με την εντόπιση της νόσου και τον χρόνο αντιμετώπισής της, από την αρχή των συμπτωμάτων
Σ. Ζουριδάκης, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε. Σιγγελάκη, Π. Μπασιούκας
Hellenic Journal of Gastroenterology, Vol 11 (suppl 1998), ΠΑ039
5. Επείγουσα Τραχειοστομία
Θεοδωρακοπούλου Μαρία, Αρμαγανίδης Απόστολος
Πνεύμων, Τόμος 20 Τεύχος 1β Μάρτιος 2007.
6. Προφύλαξη των βαρέως πασχόντων ασθενών από λοιμώξεις από Candida Spp.
Γ. Δημόπουλος, Μ. Λιγνός, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**.
Ιατρική, τόμος 92, τεύχος 4, 282-290, 2007.
7. Λοιμώξεις σε ασθενείς που είναι σε θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα
Γιώργος Δημόπουλος, Ειρήνη Καραμπελά, Ειρήνη-Σοφία Καράμπη, Φώτης Δρακοπαναγιωτάκης,
Μαρία Θεοδωρακοπούλου, Απόστολος Αρμαγανίδης
Πνεύμων Τεύχος 4^ο, Τόμος 25^{ος}, Οκτώβριος-Δεκέμβριος 2012

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΟΥ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΘΗΚΑΝ (ABSTRACTS) ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (SUPPLEMENTS) (76)

1. The evolution of acute pancreatitis treated with sandostatin
Megalokononimos K, Paizis B, Bliuras N. **Theodorakopoulou M**, Saritzoglou I, Panetsos G, Sikiotis K.
Digestive Surgery, Vol 16 (Suppl 1) May 1999, P90
2. Surgical treatment of malignant tumors at the bifurcation of the choledochal duct.
V. Paizis, G. Panetsos, A Polydorou, **M Theodorakopoulou**, E. Tzirakis, D. Kalatzopoulos, K. Megalokononimos, K. Sikiotis.
Digestive Surgery, Vol 16 (Suppl 1) May 1999, P143
3. How to improve the results of treatment of proximal bile duct cancer.
V. Paizis, G. Panetsos, A Polydorou, **M Theodorakopoulou**, E. Tzirakis, D. Kalatzopoulos, K. Megalokononimos, K. Sikiotis.
Digestive Surgery, Vol 16 (Suppl 1) May 1999, P140
4. Acute sphenoiditis a serious cause of severe and occult sepsis in ICU patients.
Floros J, Koliass S, **Theodorakopoulou M**, Pothitos G, Georgouloupoulos G, Roussos C.
Intensive Care Medicine, Vol 28 (Suppl 1) Sept 2002, 260
5. Symptoms of anxiety and depression in relatives of ICU patients.
Floros J, Koliass S, **Theodorakopoulou M**, Charalabidis C, Markaki V, Tripodianakis J.
Intensive Care Medicine, Vol 28 (Suppl 1) Sept 2002, 734
6. Quality of life (QOL) and disability in survivors of multiple trauma one year after ICU discharge.
Dimopoulou I, Anthi A, Mastora Z, **Theodorakopoulou M**, Konstandinidis A, Evangelou E, Mandragos K, Roussos C.
Intensive Care Medicine, Vol 28 (Suppl 1) Sept 2002, 156
7. Endocrine Dysfunction in the immediate period following traumatic brain Injury.
I Dimopoulou, S Tsagarakis, G Assithianakis, M Christoforaki, **M Theodorakopoulou**, A Kouyialis, S Korfiass, N Thalassinoss, C Roussos.
Critical Care, Vol 7 (Suppl 2) March 2003, P1
8. Cortisol reserve in head trauma victims: evaluation with low-dose (1μg) corticotrophin (ACTH) stimulation test.
I Dimopoulou, A Kouyialis, S Tsagarakis, **M Theodorakopoulou**, G Assithianakis, M Christoforaki, N Thalassinoss, C Roussos.
Critical Care, Vol 7 (Suppl 2) March 2003, P2
9. Adrenocortical dysfunction in patients with severe traumatic brain injury
A.T. Kouyialis, I. Dimopoulou, S. Tsagarakis, **M. Theodorakopoulou**, S. Korfiass, C. Roussos, D. E. Sakas.
12th European Congress of Neurosurgery, September 2003, Lisbon, Book of Abstracts p266

10. Adrenal hyporesponsiveness to the low-dose stimulation test (LDST) is associated with a higher mortality in early sepsis and/or septic shock.
I. Dimopoulou, M. Zervou, S. Tsagarakis, E. Duka, **M Theodorakopoulou**, C. Augustatou, M. Tzanela, S. Orfanos, P. Alevizopoulou, N. Thalassinos, C. Roussos, A. Armaganidis.
Critical Care 2004; Vol 8 (Suppl 1):P257
11. Effects of hypercapnic acidosis and of buffered hypercapnia on ventilator induced lung injury (VILI).
Tsolakidis G, Dragazis I, Giokas G, **Theodorakopoulou M**, Karidis N, Mariatou V, Kapetanakis T, Armaganidis A
Intensive Care Medicine, Vol 30 (Suppl 1) Sept 2004, 432
12. Tight glycemc control upon admission improves patient's outcome.
M Theodorakopoulou, N Skabas, S Siasiakou, M Theotokas, A Armaganidis.
International Symposium of Critical Care Medicine 19th Annual Meeting, Trieste, Italy, November 12-15, 2004
13. Heart dysfunction evaluated by troponin and stroke work analysis can predict outcome in patients with septic shock
M Theodorakopoulou, N Skabas, S Siasiakou, M Lignos, M Theotokas, A Armaganidis
International Symposium of Critical Care Medicine 19th Annual Meeting, Trieste, Italy, November 12- 15, 2004
14. Serum lipoproteins: How important are they in septic shock patients?
M Theodorakopoulou, N Skabas, M Lignos, M Theotokas, S Ioannidou, M Nikandros, A Armaganidis
Critical Care Vol 9(suppl 1) March 2005, P152
15. C-reactive protein as a marker of septic shock and outcome in the intensive care Unit.
M Theodorakopoulou, N Skabas, M Lignos, A Kandili, S Ioannidou, E Kavadia, A Armaganidis
Critical Care, Vol 9(suppl 1) March 2005, P174
16. Enteral Immunonutrition and the non septic critically ill patient.
M. Theodorakopoulou, N. Skabas, M. Lignos, S. Ioannidou, K. Kandili, A. Armaganidis
Clinical Nutrition (Supl 1) August 2005, P553
17. Nutritional support and the critically ill patient: Are they fed adequately? A look at enteral nutrition.
M. Theodorakopoulou, N. Skabas, P. Kopterides, M. Theotokas, E. Kavadia, A. Armaganidis
Clinical Nutrition (Supl 1) August 2005, P553

18. Complications of Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) in a Medical Intensive Care Unit
Theodorakopoulou M, Kopterides P, Lignos, Balsamic A, Mellisari E, Armaganidis A
 Intensive Care Medicine, Vol 31 (suppl 1) September 2005, S50
19. QT Dispersion (QT-D) as an early marker of MODS in septic patients.
Theodorakopoulou M, Kopterides P, Lignos M, Skabas N, Theotokas M, Ioannidou S, Armaganidis A.
 Intensive Care Medicine, Vol 31 (suppl 1) September 2005, S43
20. Hand disinfection compliance among health care workers in our ICU.
Theodorakopoulou M, Lignos M, Diamantakis A, Zoupa P, Stelliou A, Karabekiou I, Armaganidis A.
 Intensive Care Medicine, Vol 31 (suppl 1) September 2005, S108
21. Hormonal measurements in survivors and non-survivors critically ill patients.
 I. Dimopoulou, K.Stamoulis, P. Lyberopoulos, E. Douka, **M Theodorakopoulou**, P Kopterides, M.Tzanella, N. Thalassinos, C. Roussos, S. Tsagarakis
 Intensive Care Medicine, Vol 31 (suppl 1) September 2005, S110
22. Sonography as a tool to confirm the position of the nasogastric tube in ICU patients.
 M Nikandros, N Skampas, **M Theodorakopoulou**, S Ioannidou, M Theotokas. A Armaganidis
 Critical Care Vol 10 (suppl 1) March 2006, P216
23. Reproducibility of the low-dose corticotrophin (ACTH) stimulation test in ICU patients with sepsis and/or septic shock
 I Dimopoulou, M Zervou, E Douka, C Augustatou, P. Alevizopoulou, K Stamoulis, **M Theodorakopoulou**, S Orfanos, M Tzanela, P Kopterides, M Lignos, E Papadomichelakis, I Mavrou, M Tzoufi, H Tsangaris, A Armaganidis, N Thalassinos, S Tsagarakis, C Roussos
 Critical Care Vol 10 (suppl 1) March 2006, P260
24. Cortisol and dehydroaldosterone sulphate levels in ICU patients upon admission correlate with severity of disease
 I Dimopoulou, K Stamoulis, P Lyberopoulos, P Alevizopoulou, **M Theodorakopoulou**, I Mavrou, M Lignos, P Kopterides, E Papadomichelakis, M Tzoufi, S Orfanos, M Tzanela, A Armaganidis, N Thalassinos, S Tsagarakis, C Roussos.
 Critical Care Vol 10 (suppl 1) March 2006, P261
25. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in mechanically ventilated critically ill patients: incidence of hypo responsiveness to stimulation and relationship to cytokine levels
 I Dimopoulou, P Alevizopoulou, O Livaditi, E Souvatzoglou, S Orfanos, M Tzanela, A Kotanidou, I Mavrou, P Kopterides, M Lignos, **M Theodorakopoulou**, E Papadomichelakis, M Tzoufi, H Tsangaris, N Thalassinos, A Armaganidis, C Roussos, S Tsagarakis
 Critical Care Vol 10 (suppl 1) March 2006, P262

26. Relative adrenal insufficiency after major abdominal surgery.
I Dimopoulou, I Mavrou, E Douka, P Lyberopoulos, P Kopterides, S Orfanos, M Tzanela, M Lignos, **M Theodorakopoulou**, C Augustatou, G Kostopanagiotou, A Macheras, S Vasdekis, N Thalassinos, S Tsagarakis, A Armaganidis.
Critical Care Vol 10 (suppl 1) March 2006, P263
27. Heart dysfunction evaluated by troponin, stroke work analysis and QT dispersion can predict outcome in patients with septic shock.
Theodorakopoulou M, Skabas N, Nikandros M, Lignos M, Theotokas M, Ioannidou S, Armaganidis A.
26th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels Belgium, 21-24 March 2006
Critical Care Vol 10 (suppl 1) March 2006, P356
28. The effects of steroids on the tight glycemic control of the septic ICU patient.
Theodorakopoulou M, Skabas N, Lignos M, Nikandros M, Dimopoulou I, Armaganidis A
Intensive Care Medicine, Vol 32 (suppl 1) September 2006, S236
29. Establishment of glycemic control upon the first 24 hours of admission to the ICU improves outcome.
Theodorakopoulou M, Skabas N, Lignos M, Nikandros M, Dimopoulou I, Armaganidis A
Intensive Care Medicine, Vol 32 (suppl 1) September 2006, S239
30. Arterial and venous thromboembolic complications in heparin induced thrombocytopenia (HIT) patients: Color Doppler sonography evaluation.
A Balanika, **M Theodorakopoulou**, M Lignos, C Baltas, E Melissari, A Gouliamos, A Armaganidis
European Radiology Vol 17 (supl 1) February 2007, P510
31. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: Results on a large cohort of 203 mixed ICU patients.
I Dimopoulou, K Stamoulis, I Ilias, M Tzanela, P Lyberopoulos, S Orfanos, A Armaganidis, **M Theodorakopoulou**, S Tsagarakis
Intensive Care Medicine, Vol 33 (suppl 2) September 2007, S151
32. Prognostic value of plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in a large, representative ICU population.
A Kotanidou, P Karsaliakos, M Tzanella, I Mavrou, P Kopterides, E Papadomichelakis, **M Theodorakopoulou**, I Tsangaris, I Ikonomidis, I Ilias, A Armaganidis, S Orfanos, I Dimopoulou
Critical Care Vol 12 (suppl 2) March 2008, P445
33. Immunomodulatory effects of esmolol in a septic animal model due to multidrug-resistant Pseudomonas Aeruginosa pyelonephritis
G Dimopoulos, T Tsaganos, **M Theodorakopoulou**, H Tzepe, M Lignos, A Armaganidis, E Giamarellos-Bourboulis
Critical Care Vol 12 (suppl 2) March 2008, P379

34. Colistin versus Tygecycline in a ventilator associated pneumonia caused by acinetobacter baumani
F Frantzeskaki, **M Theodorakopoulou**, A Armaganidis.
Intensive Care Medicine, Vol 34 (suppl 1) September 2008, S192
35. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in critical illness: Association with organ function and mortality.
I Dimopoulou, P Karsaliakos, I Mavrou, P Kopterides, M Tzanella, E Papadomichelakis, **M Theodorakopoulou**, E Botoula, I Tsangaris, M Lignos, I Ikonomidis, I Ilias, A Armaganidis, S Orfanos, A Kotanidou
Intensive Care Medicine, Vol 34 (suppl 1) September 2008, S234
36. Pneumonia caused by panton – valentine leukocidin secreting Staphylococcus aureus in an intensive care unit
Elisabeth Paramythiotou, Efrossini Dimitriadou, **Maria Theodorakopoulou**, Georgia Kontopithari, Michail Lignos, Maria Souli, Helen Giamarellou, Apostolos Armaganidis
The International Sepsis Forum, Granada Spain, 19-22 November 2008
37. Venous oxygen saturation and lactate gradient from the superior vena cava to the pulmonary artery in ICU patients with septic shock
P Kopterides, I Mavrou, E Kostadima, E Zakyntinos, M Lignos, G Kontopithari, E Papadomichelakis, **M Theodorakopoulou**, I Tsangaris, G Dimopoulos, I Dimopoulou, S Orfanos, S Bonovas, A Armaganidis
Critical Care Vol 13 (suppl 1) March 2009, P235
38. Arterial and venous thromboembolic complications in heparin-induced thrombocytopenia (HIT) patients: Color Doppler Scanning Evaluation
M Theodorakopoulou, A Balanika, F Frantzeskaki, M Lignos, P Kopterides, C Baltas, E Melissari, A Gouliamos, I Dimopoulou, A Armaganidis
Intensive Care Medicine Vol 35 (suppl 1) September 2009, 0621
39. The effect of plasma homocysteine levels on clinical outcomes of patients with ALI/ARDS
I Tsangaris, A Tsantes, G Tsaknis, C Kroupis, P Kopterides, C Papageorgiou, M Lignos, E Mavrou, **M Theodorakopoulou**, I Dimopoulou, A Armaganidis
Critical Care Medicine Vol 35 (suppl 1) September 2009, 0716
40. Ventilator associated pneumonia caused by multidrug resistant acinetobacter baumani: Tigecycline or colistin?
F Frantzeskaki, **M Theodorakopoulou**, A Armaganidis
Critical Care Medicine Vol 35 (suppl 1) September 2009, 1036
41. Serum lipoprotein levels. An important marker of infection and progression to sepsis
M Theodorakopoulou, A Diamantakis, F Frantzeskaki, I Dimopoulou, A Armaganidis
Critical Care Medicine Vol 35 (suppl 1) September 2009, 1121

42. Use of Microdialysis to study lipid metabolism in septic ICU patients: Preliminary results
M Theodorakopoulou, A Diamantakis, G Karkouli, I Tsangaris, S Orfanos, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Medicine Vol 35 (suppl 1) September 2009, 1123
43. Tissue Microdialysis in critically ill septic patients: associations with sepsis severity and mortality
M Theodorakopoulou, S Orfanos, A Diamantakis, E Tsafou, G Karkouli, N Nikitas, I Ikonomidis, I Ilias, I Tsangaris, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 14 (suppl 2):P148, 2010
44. Extracellular metabolic alterations in critically ill septic patients studied by adipose tissue Microdialysis
M Theodorakopoulou, N Nikitas, S Orfanos, D Vassiliadou, A Diamantakis, A Kotanidou, P Kopterides N Maniatis, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 14 (suppl 2):P31, 2010
45. Success stories about pneumonia caused by Panton-Valentine Staphylococcus aureus
Elizabeth Paramythiotou, Frantzeska Frantzeskaki, Efrossini Dimitriadou, George Dimopoulos, Iraklis Tsangaris, George Tsaknis, **Maria Theodorakopoulou**, Apostolos Armaganidis
Sepsis 2010, 1-3 September 2010, S24
46. A simple approach for estimating inspiratory endotracheal tube resistance: K2 Rohrer's constant measurement via the rapid airway occlusion method
A Flevari, I Siempos, **M Theodorakopoulou**, F Frantzeskaki, S Asoti, D Koukios, C Papageorgiou, G Dimopoulos, A Armaganidis
Intensive Care Medicine Vol 36 (suppl 2), September 2010, S213
47. Kinetics of adipose tissue glucose and lactate during critical sepsis
M Theodorakopoulou, N Nikitas, S E Orfanos, I Ilias, D Vassiliadi, G Karkouli, E Tsafou, A Diamantakis, P Kopterides N Maniatis, M Lygnos, F Frantzeskaki, A Armaganidis, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Vol 36 (suppl 2), September 2010, S429
48. Interstitial cortisol levels obtained by adipose tissue Microdialysis in mechanically ventilated septic patients: correlations with total and free serum cortisol
I Ilias, I Dimopoulou, N Nikitas, M Tzanella, **M Theodorakopoulou**, DA Vassiliadi, P Kopterides, N Maniatis, Argyris Diamantakis, Stylianos Orfanos, Ilias Perogamvros, U Ungerstedt, BG Keevil, & Stylianos Tsagarakis
Endocrine Abstracts Vol 26, P15, 2011

49. Salivary cortisol measurements in mechanically ventilated patients
D Vassiliadi, I Mavrou, M Tzanella, N Nikitas, **M Theodorakopoulou**, S Orfanos, A Armaganidis, S Tsagarakis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 15(suppl 1):P409, 2011
50. Rohrer's constant, k₂, as a factor for determining endotracheal tube obstruction
AG Flevari, N Maniatis, E Dimitriadou, **M Theodorakopoulou**, E Paramythiotou, N Christoforidis, A Kaziani, D Koukios, F Drakopanagiotakis, A Armaganidis
Critical Care Vol 15(suppl 1):P156, 2011
51. Lipid metabolism in critically ill patients: a microdialysis study
M Theodorakopoulou, N Nikitas, S Orfanos, I Maratou, E Boutati, A Diamantakis, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 15(suppl 1):P285, 2011
52. Interstitial cortisol levels obtained by adipose tissue Microdialysis in mechanically ventilated septic patients: correlations with total and free serum cortisol: more results
M Theodorakopoulou, N Nikitas, I Ilias, M Tzanella, D Vassiliadi, P Kopterides, N Maniatis, A Diamantakis, S Orfanos, I Perogamvros, A Armaganidis, U Ungerstedt, I Dimopoulou
Critical Care Vol 15(suppl 1): P411, 2011
53. Cross-correlation analysis of blood and Microdialysis-assessed tissue lactate monitoring: a study in critically ill septic patients
I Ilias, P Kopterides, N Nikitas, D Vassiliadi, **M Theodorakopoulou**, E Papadomichelakis, M Lygnos, C Diakaki, E Paramythiotou, E Dimitriadou, S Orfanos, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 16(suppl 1):P260, 2012
54. Red blood cell transfusion improves microdialysis-assessed interstitial lactate/pyruvate ratio in critically ill septic patients
P Kopterides, N Nikitas, **M Theodorakopoulou**, A Diamantakis, D Vassiliadi, A Kaziani, F Drakopanagiotakis, A Antonopoulou, A Tsantes, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 16(suppl 1):P446, 2012
55. Sepsis and prolonged mechanical ventilation are significant risk factors of post-extubation dysphagia
M Theodorakopoulou, P Papadopoulos, A Flevari, F Frantzeskaki, D Christodouloupoulou, A Diamantakis, SE Karambi, I Dimopoulou, A Armaganidis
3rd Congress of ESSD, Dysphagia, Diagnosis and Treatment, PP83, 2013
56. Differences in adipose tissue lipolysis in critically ill septic patients with and without shock
Dimitra Vassiliadi,, Ioannis Ilias, Petros Kopterides, Nikitas Nikitas, **Maria Theodorakopoulou**, Argyris Diamantakis, George Dimitriadis, Eleni Boutati, Irini Maratou & Ioanna Dimopoulou
Endocrine Abstracts, Vol 32, P972, 2013

57. CMV reactivation in critically ill patients: Incidence and risk factors
FG Frantzeskaki, ES Karampi, C Kotaridi, A Moutzikou, N Nikitas, M Lignos, **M Theodorakopoulou**, E Paramythiotou, A Armaganidis, V Papaevangelou, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Vol 37 (suppl 1), P695, 2013
58. Comparative study of combination of high doses of Ampicillin/Sulbactame with Colistin versus Meropenem with Colistin in ventilation associated pneumonia caused by Acinetobacter Baumannii
F Frantzeskaki, ES Karampi, P Papadopoulos, E Paramythiotou, **M Theodorakopoulou**, A Flevari, M Rizos, C Diakaki, A Armaganidis, G Dimopoulos
Intensive Care Medicine Vol 37 (suppl 1), P595, 2013
59. Lipid metabolism in critically ill septic patients studied by adipose tissue microdialysis
M Theodorakopoulou, F Frantzeskaki, SE Orfanos, N Nikitas, P Kopterides, S Karambi, P Papadopoulos, A Antonopoulou, A Diamantakis, A Armaganidis, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Vol 37 (suppl 1), P112, 2013
60. Early enteral feeding in the septic critically ill patient: Evaluation of our feeding protocol
M Theodorakopoulou, I Dimopoulou, S Karambi, A Strilakou, S Orfanos, A Armaganidis
Critical Care Vol 18 (suppl 1):P652, 2014
61. Adipose tissue lactate clearance but not blood lactate clearance is associated with clinical outcome in severe sepsis or septic shock during the post-resuscitation period
M Theodorakopoulou, S Orfanos, N Nikitas, D Vasilliadi, S Apolonatou, A Diamantakis, G Karkouli, C Diakaki, A Armaganidis, I Dimopoulou,
Critical Care Vol 18 (suppl 1):P489, 2014
62. CMV reactivation in critically ill patients: Epidemiology, outcome and associated host's inflammatory response
FG Frantzeskaki, ES Karampi, N Nikitas, S Tsaousi, C Kotaridi, M Alepaki, D Vasileiadi, E Paramythiotou, **M Theodorakopoulou**, C Routsis, A Armaganidis, V Papaevangelou, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Vol 38 (suppl 1), P577, 2014
63. Tissue cortisol vs lipolysis in ICU patients
Ioannis Ilias, Dimitra Vassiliadi, **Maria Theodorakopoulou**, Nikitas Nikitas, Marinela Tzanela, Sofia Apolonatou, Stylianos Tsagarakis & Ioanna Dimopoulou
Endocrine Abstracts, Vol 35, P950, 2014

64. Differences of glycolysis in septic patients according to shock resolution status
Ioannis Ilias, Sofia Apolonatou, Nikitas Nikitas, **Maria Theodorakopoulou**, F
Frantzeskaki, Dimitra Vassiliadi, & Ioanna Dimopoulou
Endocrine Society's Annual Meeting and Expo, PNo LFB-102, 2015
65. Obesity and outcome in the ICU
Theodorakopoulou M, Tsagkari B, Christodoulopoulou D, Diamantakis A,
Kontogiorgi M, Armaganidis A, Dimopoulou I
Obesity Facts Vol 8(suppl 1):1-247, 2015
66. Heat shock proteins 70/90 and associations with immunosuppression along with
sepsis: preliminary data
P Papadopoulos, A Pistiki, T Christodoulopoulou, **M Theodorakopoulou**, V Tsagkari,
A Armaganidis, S Tsiodras, I, Dimopoulou, G Briasoulis
Critical Care Vol 19 (suppl 1):P42, 2015
67. Mitochondrial dysfunction and ischemia in critical illness: an adipose tissue study in
203 icu patients
M Theodorakopoulou, S Apolonatou, N Nikitas, D Vassiliadi, A Diamantakis, V
Tsagkari, F Frantzeskaki, I Dimopoulou
Critical Care Vol 19 (suppl 1):P32, 2015
68. Bedside adipose tissue metabolism in acute critical illness monitored by
Microdialysis
M Theodorakopoulou, F Frantzeskaki, S Apollonatu, N Nikitas, P Kopterides, A
Diamantakis, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Dec;3 (suppl 1), A582, 2015
69. Coagulation disorders and the role of tissue factor and the tissue factor pathway
inhibitor in critically ill patients.
F Frantzeskaki, E Merkouri, A Gialeraki, E Paramythiotou, **M Theodorakopoulou**, O
Travlou, A Armaganidis, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Exp. Dec;3 (suppl 1), A297, 2015
70. Glycolysis in septic patients during early ICU hospitalization shows difference vis-a-
vis shock resolution
Ioannis Ilias, Sofia Apolonatou, Nikitas Nikitas, **Maria Theodorakopoulou**, F
Frantzeskaki, Dimitra Vassiliadi, & Ioanna Dimopoulou ECE, 2015
71. Effect of enteral versus parenteral nutrition on outcome of mechanically ventilated
septic ICU patients. **M. Theodorakopoulou**, T. Christodoulopoulou, A. Diamantakis,
F. Frantzeskaki, M. Kontogiorgi, E. Chrysanthopoulou, M. Lygnos, C. Diakaki, A.
Armaganidis.
Intensive Care Medicine Experimental 2016, 4(Suppl 1)27:059
72. Permissive underfeeding of mechanically ventilated septic ICU Patients. **M.**
Theodorakopoulou, A. Diamantakis, M. Kontogiorgi, E. Chrysanthopoulou, T.
Christodoulopoulou, F. Frantzeskaki, M. Lygnos, O. Apostolopoulou, A. Armaganidis.
Intensive Care Medicine Experimental 2016, 4(Suppl 1)27:248

73. Thrombocytopenia, cytokines and markers of endothelial dysfunction in severe sepsis/septic shock: evaluation of a new scoring system of disease severity. F. Frantzeskaki, P. Tsirigotis, S. Chondropoulos, E. Paramythiotou, **M. Theodorakopoulou**, M. Stamouli, K. Gkirkas, I.K. Dimopoulou. Intensive Care Medicine Experimental 2016, 4(Suppl 1)28:1031
74. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in the Intensive Care Unit. F.Frantzeskaki, **M.Theodorakopoulou**, E.Paramythiotou, P.Tsirigotis, A.Armaganidis. Poster (1021) Intensive Care Medicine Experimental 2017, 5(Suppl 2):1021
75. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in sepsis: two sides of the same coin? F. Frantzeskaki, **M. Theodorakopoulou**, E. Paramythiotou, G. Skyllas, P. Tsirigotis, A. Armaganidis, I. Tsangaris. Intensive Care Medicine Experimental 2018, 6(Suppl 2)40:0812
76. Elemental vs polymeric early enteral nutrition in ICU patients: does elemental feeding improves tolerance and outcome? **M. Theodorakopoulou**, F. Frantzeskaki, G. Skyllas, A. Diamantakis, E. Chrysanthopoulou, A. Armaganidis. Poster (1077) in Intensive Care Medicine Experimental 2018, 6(Suppl 2)40:1077

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (57)

1. Η μετατροπή της λαπαροσκοπικής σε ανοιχτή χολοκυστεκτομή
Α.Νησιώτης, Α. Πολυδώρου, Ι.Σαρητζόγλου, **Μ. Θεοδωρακοπούλου** , Γ Μπαρτζιώτας.
8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 24-27 Οκτωβρίου 1996, Σισι – Άγιος Νικόλαος, Κρήτης.
2. Μεταβολές στην συχνότητα χειρουργικής αντιμετώπισης του πεπτικού έλκους και των επιπλοκών του.
Κ Μεγαλοκονόμος, **Μ Θεοδωρακοπούλου**, Α Πολυδώρου, Ν Μπλιούρας, Ι Σαρητζόγλου, Ν Σπεντζούρης, Κ Συκιώτης.
23^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 13-17 Μαΐου 1997, Αθήνα.
3. Ταυτότητα των χειρουργικών παθήσεων του στομάχου. Μεταβολές της τελευταίας 10ετίας.
Κ Μεγαλοκονόμος, **Μ Θεοδωρακοπούλου**, Φ Κωνσταντινίδης, Γ Μπαρτζιώτας, Θ Γκιομίσης, Ν Σπεντζούρης, Κ Συκιώτης.
23^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 13-17 Μαΐου 1997, Αθήνα.
4. Χειρουργική αντιμετώπιση των θυρεοειδικών παθήσεων. Η εμπειρία μιας 10ετίας.
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Ν.Σπεντζούρης, Ι.Σαρητζόγλου, Α. Πολυδώρου, Κ.Μεγαλοκονόμος, Κ. Συκιώτης.
23^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 13-17 Μαΐου 1997, Αθήνα.

5. Συσχέτιση των μετεγχειρητικών επιπλοκών και της χειρουργικής τεχνικής στις θυρεοειδικές παθήσεις.
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Ι.Σαρητζόγλου, Ν.Σπεντζούρης, Κ.Μεγαλοκονόμος, Γ. Μπαρτζιώτας, Α. Πολυδώρου, Κ. Συκιώτης.
23^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 13-17 Μαΐου 1997, Αθήνα.
6. Ενδοσκοπική θεραπεία παγκρεατικής ψευδοκύστης.
Α. Πολυδώρου, Κ.Μεγαλοκονόμος, Ι.Σαρητζόγλου, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ν.Σπεντζούρης, Κ. Συκιώτης.
23^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 13-17 Μαΐου 1997, Αθήνα.
7. Επιπλοκές λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής και αντιμετώπιση αυτών.
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Ν.Σπεντζούρης, Ι.Σαρητζόγλου, Α. Πολυδώρου, Κ.Μεγαλοκονόμος, Κ. Συκιώτης.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής, 29-30 Μαΐου, 1997, Αθήνα.
8. Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος και επιπλοκές. Τι παραμένει για τον χειρουργό;
Κ.Μεγαλοκονόμος, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ο. Παπαδόπουλος, Π.Κωστής, Β.Τρετσω, Ν.Σπεντζούρης, Κ. Συκιώτης.
17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Ηράκλειο 29/10-2/11, 1997.
9. Αίτια μετατροπής λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής σε ανοιχτή. Ανάλυση υλικού μιας πενταετίας.
Β. Παϊζης, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Κ.Μεγαλοκονόμος, Ε.Τζιράκης, Ι.Σαρητζόγλου, Α. Πολυδώρου, Ο. Παπαδόπουλος, Κ. Συκιώτης.
9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 5-8 Νοεμ, 1998.
10. Διεγχειρητικές επιπλοκές λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής. Η εμπειρία μιας επταετίας.
Β. Παϊζης, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε.Τζιράκης, Κ.Μεγαλοκονόμος, Ι.Σαρητζόγλου, Α. Πολυδώρου, Κ. Συκιώτης.
9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 5-8 Νοεμ, 1998.
11. Αποφρακτικός ίκτερος λόγω εξωτερικής πίεσης του χοληδόχου πόρου μετά αμβλύ κοιλιακό τραύμα.
Α. Πολυδώρου, Ι.Σαρητζόγλου, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε.Τζιράκης, Φ. Κωνσταντινίδης, Ε. Γερογιώργης, Β. Παϊζης, Κ. Συκιώτης.
9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 5-8 Νοεμ, 1998
12. Αντιμετώπιση του παγκρεατικού κολοβώματος μετά εγχείρηση Whipple.
Β. Παϊζης, Ι.Σαρητζόγλου, Α. Πολυδώρου, Κ.Μεγαλοκονόμος, Ε.Τζιράκης, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Β.Τρετσω, Κ. Συκιώτης.
9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 5-8 Νοεμ, 1998

13. Η συμβολή της ενδοσκοπικής σφιγκτηροτομής στην χολόρροια μετά από την αντιμετώπιση εχινοκοκκιάσεως ήπατος.
Ο. Παπαδόπουλος, Δ. Ρέππας, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ν.Σπεντζούρης, Θ. Γκιομίσης, Α. Πολυδώρου, Ε. Γερογιώργης, Κ. Συκιώτης.
9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 5-8 Νοεμ, 1998.
14. Αντιμετώπιση εξωτερικών χοληφόρων συριγγίων με ERCP.
Α. Πολυδώρου, Ι.Σαρητζόγλου, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε.Τζιράκης, Β.Τρεptow, Φ. Κωνσταντινίδης, Θ. Γκιομίσης, Κ. Συκιώτης.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 13-17 Νοεμ, 1998.
15. Αντιμετώπιση καλοηθών νεοπλασμάτων του χοληδόχου πόρου.
Β. Παϊζης, Α. Πολυδώρου, Ι.Σαρητζόγλου, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε.Τζιράκης, Ε. Γερογιώργης, Κ.Μεγαλοκονόμος, Θ. Γκιομίσης, Κ. Συκιώτης.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 13-17 Νοεμ,1998.
16. Οξεία παγκρεατίτιδα και αντιμετώπιση αυτής. Η εμπειρία μιας 10ετίας.
Θ. Γκιομίσης, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Φ. Κωνσταντινίδης, Ι.Σαρητζόγλου, Α. Πολυδώρου, Κ. Συκιώτης.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 13-17 Νοεμ, 1998.
17. Πολύποδες χοληδόχου κύστεως. Ενδείξεις για λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή.
Β. Παϊζης, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Κ.Μεγαλοκονόμος, Ε. Σιγγελάκη, Π.Κωστής, Ε. Γερογιώργης, Κ. Συκιώτης.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 13-17 Νοεμ, 1998.
18. Αίτια διαφυγής εντερικών αναστομώνσεων.
Κ.Μεγαλοκονόμος, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε. Σιγγελάκη, Ε. Γερογιώργης, Ο. Παπαδόπουλος, Γ. Μπαρτζιώτας, Κ. Συκιώτης.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 13-17 Νοεμ, 1998.
19. Απόφραξη δωδεκαδάκτυλου από χολόλιθο. Παρουσίαση περιστατικού.
Π.Κωστής, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε. Γερογιώργης, Φ. Κωνσταντινίδης, Ο. Παπαδόπουλος, Α. Μπάμπος, Κ. Συκιώτης.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 13-17 Νοεμ, 1998.
20. Απόφραξη δωδεκαδάκτυλου από οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα μετά από τροχαίο ατύχημα.
Θ. Γκιομίσης, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ι.Σαρητζόγλου, Β.Τρεptow, Ε.Τζιράκης, Α.Πολυδώρου, Κ. Συκιώτης.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 13-17 Νοεμ, 1998.
21. Αίτια αποτυχίας ενδοσκοπικής αιμόστασης σε μη κίρσική αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Σ. Ζουριδάκης, Ε. Σιγγελάκη, Π.Μπασιούκας.
18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 25-28 Νοεμ, 1998.

22. Συσχέτιση του σταδίου του καρκίνου του στομάχου με την εντόπιση της νόσου και τον χρόνο αντιμετώπισής της, από την αρχή των συμπτωμάτων.
Σ. Ζουριδάκης, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε. Σιγγελάκη, Π.Μπασιούκας.
18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 25-28 Νοεμ, 1998
23. Συσχέτιση του καρκινικού αντιγόνου CEA με το στάδιο της νόσου στον καρκίνο του παχέος εντέρου, καθώς και συσχέτιση αυτού με την πρόβλεψη της υποτροπής. της νόσου.
Μ Θεοδωρακοπούλου, Κ. Μητσούλας, Γ. Μπράμης.
2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου, Αθήνα, 11-12 Δεκεμ, 1998.
24. Προγνωστική ικανότητα των δεικτών βαρύτητας νόσου SOFA και APACHE II στην εμφάνιση βακτηριαμίας σε ασθενείς ΜΕΘ.
Χ Ρούτση, Ε Πλατσούκα, Χ Σωτηροπούλου, **Μ Θεοδωρακοπούλου**, Χ Χαραλαμπίδης, Ο Πανιάρα, Χ Ρούσσοις.
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 19-21 Οκτωβρίου 2001.
25. Επείγουσα Διαδερμική Διασταλτική Τραχειοστομία σε Αδυναμία Στοματοτραχειακής Διασωλήνωσης.
Σ. Κόλιας, Ι Φλώρος, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε Δουζίνας, Χ Ρούσσοις.
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τραύματος 'Τραύμα Μαζικές Καταστροφές' Αθήνα 14-16/2/2003
26. Σύνδρομο Κοιλιακού Διαμερίσματος Πρόληψη και Αντιμετώπιση.
Σ. Κόλιας, Ι Φλώρος, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Ε Δουζίνας, Χ Ρούσσοις.
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τραύματος 'Τραύμα Μαζικές Καταστροφές Αθήνα 14-16/2/2003
27. Hypercapnia has not the same effect with hypercapnic acidosis on ventilator induced lung injury
G Tsolakidis, I Dragazis, G Giokas, **M Theodorakopoulou**, V Mariatou, N Karidis, P Kapetanakis, A Armaganidis
8th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, May 7-9, 2004
28. Efficacy and safety of Iepuridin in the critically ill patient.
M. Theodorakopoulou, P.Kopterides, S.Siasiakou, E.Mellisari, A. Armaganidis
9th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, April 22-24, 2005
29. Levels of serum CRP and site of infection.
M Theodorakopoulou, N Skabas, P Kopterides, M Lignos, S Ioannidou, A Armaganidis
9th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, April 22-24, 2005

30. Serum lipoproteins levels. A marker of infection and sepsis.
M Theodorakopoulos, N Skabas, M Lignos, P Kopterides, M Theotokas, S Ioannidou, A Armaganidis
9th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, April 22-24, 2005
31. Η διασπορά του QT (QT-d) ως πρόωρος δείκτης του συνδρόμου δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (MODS) στους σηπτικούς ασθενείς.
M. Θεοδωρακοπούλου, Ν Σκάμπας, Μ Λιγνός, Μ. Θεοτοκάς, Σ. Ιωαννίδου, Α Αρμαγανίδης
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 14-16 Οκτωβρίου, 2005
32. Η Επάρκεια της εντερικής θρέψης των βαρέως πασχόντων ασθενών στη μονάδα εντατικής θεραπείας
M. Θεοδωρακοπούλου, Ν Σκάμπας, Μ. Θεοτοκάς, Σ. Ιωαννίδου, Κ. Κανδύλη, Ε Καββαδία, Α. Αρμαγανίδης
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 14-16 Οκτωβρίου, 2005
33. Sonography as a tool to confirm the position of the nasogastric tube in ICU patients.
M Nikandros, N Skampas, **M Theodorakopoulos**, S Ioannidou, M Theotokas, A Kandili, E Kavadia, A Armaganidis
10th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, April 6-9, 2006
34. Effects of hypercapnic acidosis and of buffered hypercapnia on ventilator induced lung injury (VILI)
G Tsolakidis, I Dragazis, G Giokas, **M Theodorakopoulos**, V Mariatou, N Kapidis, P Kapetanakis, A Armaganidis
10th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, April 6-9, 2006
35. Pleural effusion can be a cause for cardiac tamponade. Report of two cases.
P Kopterides, M Lignos, **M Theodorakopoulos**, S Papanikolaou, E Papadomichelakis, M Tzoufi, S Mentzelopoulos, I Mavrou, S Orfanos, I Dimopoulou, A Armaganidis.
10th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, April 6-9, 2006
36. A 55-year old man with a prosthetic mitral valve and multiorgan failure: A case of successfully treated valve thrombosis
P Kopterides, I Mavrou, I Dimopoulou, M Lignos, E Papadomichelakis, **M Theodorakopoulos**, M Tzoufi, S Orfanos, A Armaganidis.
10th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, April 6-9, 2006
37. Η επιβεβαίωση της σωστής τοποθέτησης του ρινογαστρικού καθετήρα, σε ασθενείς της ΜΕΘ με τη χρήση υπερηχοτομογραφίας.
Μ Νίκανδρος, Ν Σκαμπάς, **Μ Θεοδωρακοπούλου**, Μ Θεοτοκάς, Σ Ιωαννίδου, Κ Κανδύλη, Α. Αρμαγανίδης.
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-13 Μαΐου, Αθήνα, 2006

38. Efficacy and safety of tigecycline versus high dose of ampicilin-sulbactam in ventilator associated pneumonia caused by Acinetobacter Baumani.
F Frantzeskaki, A Betrosian, **M Theodorakopoulos**, A Armaganidis.
12th State of the Art Interdisciplinary review course, Athens, Greece, April 11- 13, 2008
39. Πνευμονία οφειλόμενη σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο παράγοντα λευκοσιδίνη τύπου Pantone-Valentine (PVL) σε ασθενείς Μονάδας Εντατικής Θεραπείας
Ε. Παραμυθιώτου, Μ. Λυγνός, Ε. Δημητριάδου, **Μ.Θεοδωρακοπούλου**, Η. Τσαγκάρης, Γ. Κοντοπιθάρη, Μ. Σουλή, Ε.Γιαμαρέλλου, Α.Αρμαγανίδης
14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα, 30/9-3/10/2008
40. Intracardiac air as a random finding in the computed tomography of the chest
Koukoubani Tr, Lignos M, **Theodorakopoulos M**, Tsagaris I, Armaganidis A
13TH State-of-the-Art Interdisciplinary review course, Athens, April 2-4, 2009
41. Acute renal failure and neurological manifestations following ingestion of wild mushrooms
Frantzeskaki F, **Theodorakopoulos M**, Mavrou I, Armaganidis A
13TH State-of-the-Art Interdisciplinary review course, Athens, April 2-4, 2009
42. Colostin versus tigecycline in ventilator associated pneumonia caused by acinetobacter baumani
Frantzeskaki F, **Theodorakopoulos M**, Armaganidis A
13TH State-of-the-Art Interdisciplinary review course, Athens, April 2-4, 2009
43. Η σημασία της ομοκυστεΐνης στην κλινική έκβαση των ασθενών με ALI/ARDS
Ηρακλής Τσαγκάρης, Πέτρος Κοπτερίδης, Αργύρης Τσαντές, Γιώργος Τσακνής, Μιχάλης Λυγνός, **Μαρία Θεοδωρακοπούλου**, Μαγδαληνή Κυριακοπούλου, Κώστας Ποντίκης, Χρήστος Παπαγεωργίου, Δημήτρης Κούκιος, Στέλλα Ασώτη, Αρμαγανίδης Α
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 6-8 Νοεμβρίου, 2009
44. Πλασμαφαίρεση ως βοηθητική θεραπεία σε παγκρεατίτιδα από υπερτριγλυκεριδαμία
Λυγνός Μ, **Θεοδωρακοπούλου Μ**, Ποντίκης Κ, Δημητριάδου Ε, Αρμαγανίδης Α
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 6-8 Νοεμβρίου, 2009
45. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νευρολογικές εκδηλώσεις μετά από κατανάλωση άγριων μανιταριών
Φραντζέσκα Φραντζεσκάκη, **Μαρία Θεοδωρακοπούλου**, Ειρήνη Μαύρου, Απόστολος Αρμαγανίδης
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 6-8 Νοεμβρίου, 2009
46. Assessment of adipose tissue metabolism by Microdialysis in sepsis
Nikitas Nikitas, Stelios Orfanos, **Maria Theodorakopoulos**, Ioannis Ilias, Ignatios Ikonomidis, Petros Kopterides, Argyrios Diamantakis, Iraklis Tsangaris, Apostolos Armaganidis, Ioanna Dimopoulou
14th State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course, Athens, June 18-19, 2010

47. Ventilator associated pneumonia caused by multi-drug resistant acinetobacter baumani: Tigecycline or Colistin?
Frantzeska Frantzeskaki, **Maria Theodorakopoulou**, Eyfrosyni Dimitriadou, Apostolos Armaganidis
14th State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course, Athens, June 18-19, 2010
48. Πνευμονία συνδεόμενη με τον αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά στελέχη acinetobacter baumani: Κολιστίνη ή Τιγκεσουκλίνη;
Φραντζέσκα Φραντζεσκάκη, **Μαρία Θεοδωρακοπούλου**, Ελισάβετ Παραμυθιώτου, Κατερίνα Φλεβάρη, Δημήτρης Κωσταντώνης, Απόστολος Αρμαγανίδης
13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 5-7 Νοεμβρίου, 2010
49. Microdialysis-derived interstitial fluid perturbations among patients with severe sepsis/septic shock: Association with sepsis stage, infection type and responsible pathogen
P Kopterides, N Nikitas, D Vassiliadi, **M Theodorakopoulou**, E Boutati, G Dimitriadis, E Maratou, A Armaganidis, U Ungerstedt, I Dimopoulou
15th State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course, Athens, April 7-9, 2011
50. Μέτρηση ιστικής κορτιζόλης με μικροδιάλυση σε σηπτικούς ασθενείς: Συσχετίσεις με την ολική και ελεύθερη κορτιζόλη ορού
Ηλίας Ι, Δημοπούλου Ι, Νικήτας Ν, Τζανέλα Μ, Θεοδωρακοπούλου Μ, Βασιλειάδη Δ, Κοπερίδης Π, Μανιάτης Ν, Διαμαντάκης Α, Ορφανός Ε Σ, Περόγαμβρος Η, Αρμαγανίδης Α, Ungerstedt U, Keenil GB, Τσαγκαράκης Σ
38^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού 6-9 Απριλίου, 2011
51. Κορτιζόλη σιέλου σε βαρέως πάσχοντες διασωληνωμένους ασθενείς
Βασιλειάδη Α Δ, Μαύρου Ε, Τζανέλα Μ, Νικήτας Ν, Θεοδωρακοπούλου Μ, Ορφανός Σ, Αρμαγανίδης Α, Δημοπούλου Ι, Τσαγκαράκης Σ
38^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού 6-9 Απριλίου, 2011
52. Διαφορές στη γλυκόλυση σε σηπτικούς ασθενείς ανάλογα με την έκβαση καταπληξίας
Ι Ηλίας, Σ Απολωνάτου, Ν Νικήτας, Μ Θεοδωρακοπούλου, Φ Φραντζεσκάκη, Δ Βασιλειάδη, Ι Δημοπούλου
42^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας, Μαΐου, 2015
53. Ρυθμός επανεισαγωγής στη ΜΕΘ: επίπτωση και παράγοντες κινδύνου
Χρυσανθοπούλου Ε, Διακάκη Χ, Λιγνός Μ, Καραμπελά Ε, Νταή Κ, Γαλαριώτη Β., Φλεβάρη Κ., **Θεοδωρακοπούλου Μ.**, Αρμαγανίδης Α.
17ο πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας 14-17 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα
54. Προγνωστικοί δείκτες θνητότητας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς
Χρυσανθοπούλου Ε, Φλεβάρη Κ, Καραμπελά Ε, Νταή Κ, Διακάκη Χ, Γαλαριώτη Β, **Θεοδωρακοπούλου Μ**, Αρμαγανίδης Α.
17^ο πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας 14-17 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα

55. Αποδέσμευση από τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό και αναγκαιότητα επαναδιασωλήνωσης στη ΜΕΘ.
Χρυσανθοπούλου Ε, Νταή Κ, Παραμυθιώτου Ε, Γαλαριώτη Β, Λυγνός Μ, Καραμπελά Ε, Διακάκη Χ, **Θεοδωρακοπούλου Μ**, Αρμαγανίδης Α.
17^ο πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας 14-17 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα
56. Κακή τοποθέτηση περιφερικά εισερχόμενων κεντρικών καθετήρων (PICCs) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Γαλαριώτη Β, Νταή Κ, Χρυσανθοπούλου Ε, Λυγνός Μ, Διαμαντάκης Α, Δημόπουλος Π, **Θεοδωρακοπούλου Μ.**, Αρμαγανίδης Α.
17^ο πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας 14-17 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα
57. Χρήση εργαλείων διατροφικής αξιολόγησης στη ΜΕΘ. Σύγκριση του MNUTRIC και του MUST για τον εντοπισμό του υποσιτισμού και συσχέτιση με την θνησιμότητα.
Καστή Α, Κατσιώτης, Κατσιάς Κ, Σολάκης Φ, Σκούφη Α, **Χρυσανθοπούλου Ε**, Κωνσταντοπούλου Γ, Σκυλλάς Γ, Αρμαγανίδης Α, Θεοδωρακοπούλου Μ
17^ο πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας 14-17 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ (14)

1. Charter 8: Endoscopic diagnosis and staging of pancreatic cancer.
A Polydorou, M **Theodorakopoulou**.
Pancreatic cancer. Current concepts and perspectives.
Scientific publications, 1998
2. Οξεοβασική Ισορροπία σε επεμβάσεις κοιλίας.
Ι Θ Φλώρος, **Μ Θεοδωρακοπούλου**
5^ο Σεμινάριο Εντατικής Θεραπείας.
Αέρια αίματος – Οξεοβασική Ισορροπία.
Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2002
3. Μετατραυματική Πολυοργανική Ανεπάρκεια.
8^ο Θεματικό Συνέδριο
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Π. Κοπτερίδης, Σ. Ορφανός.
Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Τραύμα.
Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2005
4. Μεταβολική απάντηση στην ασιτία και το stress.
Μ. Θεοδωρακοπούλου.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Παρεντερικής & Εντερικής Διατροφής
ALTAVISTA, Θεσσαλονίκη 2006
5. Μεταβολισμός των Θρεπτικών Υποστρωμάτων
Μ. Θεοδωρακοπούλου
Θρέψη στον ασθενή της ΜΕΘ
Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας
Σαπλαούρας Σ & Σία Ο.Ε, Αθήνα 2007

6. Επείγουσα Τραχειοστομία
Θεοδωρακοπούλου Μαρία, Αρμαγανίδης Απόστολος
Επείγουσα Πνευμονολογία 2007
Πνεύμων, Αθήνα 2007
7. Λήψη δειγμάτων για βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο.
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Γ. Δημόπουλος
10^ο Θεματικό Συνέδριο
Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Επεμβάσεις-Παρεμβάσεις
Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2007
8. Καλλιέργειες από διάφορα σημεία του σώματος.
Γ. Δημόπουλος, Φ. Φραντζεσκάκη, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**
10^ο Θεματικό Συνέδριο
Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Επεμβάσεις-Παρεμβάσεις
Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2007
9. Καλλιέργειες αίματος.
Φ. Φραντζεσκάκη, **Μ. Θεοδωρακοπούλου**, Γ. Δημόπουλος.
10^ο Θεματικό Συνέδριο
Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Επεμβάσεις-Παρεμβάσεις
Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2007
10. Ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και νευρολογικές εκδηλώσεις λόγω δηλητηρίασης από άγρια μανιτάρια.
Θεοδωρακοπούλου Μαρία, Φραντζεσκάκη Φραντζέσκα, Λοίζου Μαρίλια,
Αρμαγανίδης Απόστολος
11^ο Θεματικό Συνέδριο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Κλινικές περιπτώσεις & Σπάνια Νοσήματα
Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2007
11. Πνευμονία από Σταφυλόκοκκο Χρυσίζοντα παράγοντα την τοξίνη «Panton Valentine» στη ΜΕΘ.
Παραμυθιώτου Ελισάβετ, Λιγνός Μιχάλης, Δημητριάδου Ευφροσύνη,
Θεοδωρακοπούλου Μαρία, Κοντοπιθάρη Γεωργία, Δημόπουλος Γεώργιος,
Αρμαγανίδης Απόστολος.
11^ο Θεματικό Συνέδριο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Κλινικές περιπτώσεις & Σπάνια Νοσήματα
Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2007
12. Ενδοτραχειακή διασωλήνωση και τραχειοστομία. Κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική πράξη
13^ο Θεματικό Συνέδριο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Κατευθυντήριες Οδηγίες Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2010
13. Κατευθυντήριες γραμμές για την διατροφή των ασθενών υπό μηχανικό αερισμό Μ. Θεοδωρακοπούλου, Μ. Λυγνός, Α. Αρμαγανίδης
13^ο Θεματικό Συνέδριο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Κατευθυντήριες Οδηγίες Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη, Αθήνα 2010

14. Οι μεταβολικές διαταραχές στη σήψη
Μαρία Θεοδωρακοπούλου
Βιβλίο Περιλήψεων Ετήσιου Συμποσίου Λοιμώξεις – Σήψη στη ΜΕΘ
Εκδόσεις Ροτόντα

ΜΕΤΑΦΡΑΣΕΙΣ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΕΙΜΕΝΩΝ (3)

1. Νοσολογία
Lee Goldman, M.D. – J. Claude Bennett, M.D.
Μεταφράστρια Τόμου II
2. Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας
James A Russell – Keith R. Walley
Μετάφραση Ελληνικής Έκδοσης
3. CURRENT. Σύγχρονη Χειρουργική. Διάγνωση και Θεραπεία
Μεταφράστρια Τόμων I, II, III

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ 68 ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ, ΗΜΕΡΙΔΩΝ ΚΑΙ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ, ΩΣ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΗ ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ (12)

Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα της Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός και της Β΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Αττικόν με την καθοδήγηση και επιτήρηση του Καθηγητού Α. Αρμαγανίδη, της Καθ. Ι. Δημοπούλου, του Καθ. Σ. Ορφανού και του Αναπλ. Καθ. Γ. Δημόπουλου.

1. «Λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης επινεφριδίων σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση». Προοπτική μελέτη με δοκιμασία έκλυσης με corticotropin releasing hormone. Υπεύθυνη μελέτης Καθ. Ι. Δημοπούλου. Η μελέτη έχει λάβει χρηματοδότηση από την επιτροπή ερευνών του Πανεπιστημίου Αθηνών με κωδικό προγράμματος 70/4/5912.
2. «Τα αποτελέσματα της υπερκαπνικής οξέωσης και ελεγχόμενης υπερκαπνίας στην πνευμονική βλάβη από τον αναπνευστήρα». Πειραματική προοπτική μελέτη. Υπεύθυνος μελέτης Καθηγητής Α. Αρμαγανίδης.
3. «Περιεχειρητική ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης επινεφριδίων και έκβαση σε ασθενείς μετά από μείζονες επεμβάσεις κοιλίας» Υπεύθυνη μελέτης Καθ. Ι. Δημοπούλου.
4. «Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT). Προοπτική μελέτη σε ασθενείς της ΜΕΘ». Υπεύθυνη μελέτης Μαρία Θεοδωρακοπούλου.

5. «Η εφαρμογή της μικροδιάλυσης στην πρόγνωση και πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και εμφανίζουν σήψη». Υπεύθυνοι μελέτης Καθ. Ι. Δημοπούλου και Καθ. Σ. Ορφανός (2008-2015)
6. Η εφαρμογή της μικροδιάλυσης στη μελέτη του μεταβολισμού του λίπους σε ασθενείς της ΜΕΘ που εμφανίζουν σήψη». Υπεύθυνη μελέτης Μαρία Θεοδωρακοπούλου.
7. Μέλος της ομάδας που συμμετέχει στην καταγραφή ασθενών με σήψη από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Σήψης από το 2009
8. Πολυκεντρική Ευρωπαϊκή Μελέτη Διηθητικής Καντιντίασης. Πρώιμη θεραπεία σε χειρουργικούς ασθενείς (INTENSE STUDY). Υπεύθυνοι μελέτης Καθ. Α Αρμαγανίδης, Αναπλ. Καθ. Γ Δημόπουλος και Μ Θεοδωρακοπούλου
9. Συμμετοχή στην Πολυκεντρική Ευρωπαϊκή Μελέτη MK7655 (2012)
10. Πολυκεντρική Ευρωπαϊκή Μελέτη (Magic Bullet) Υπεύθυνοι μελέτης Καθ. Α Αρμαγανίδης, Αναπλ. Καθ. Γ Δημόπουλος και Μ Θεοδωρακοπούλου(2012-2015)
11. Συμμετοχή στην Πολυκεντρική Ευρωπαϊκή Μελέτη (ISOS) International Surgical Outcomes Study (2014)
12. Συμμετοχή στην Πολυκεντρική Ευρωπαϊκή Μελέτη D4281C200001 (2015)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 9 ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗΣ – ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ (Απόκτηση πιστοποιητικού μετά από εξετάσεις)

1. **Neuromotoring** Αθήνα 7 Δεκεμβρίου 2001
2. Σεμινάριο Τεχνητής Διατροφής. Πάτρα, 1-3 Μαρτίου 2002
3. **Σεμινάριο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης**, Αθήνα, Ιανουάριος 2003. (ΕΣΑΝ)
4. European Resuscitation Council. **BLS** (ERC), Αθήνα, Φεβρουάριος 2003
5. European Resuscitation Council. **AED** (ERC), Αθήνα, Φεβρουάριος 2003
6. European Resuscitation Council. **ALS** (ERC), Αθήνα, Φεβρουάριος 2003

7. **Μαθήματα Υπερηχογραφίας** 2003. Αθήνα, Φεβρουάριος – Μάιος 2003
8. **Υπέρηχοι στη ΜΕΘ**. Αθήνα 5 Νοεμβρίου 2009
9. **LLL-Teacher Diploma**. Nice France, January 2009

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗ ΘΡΕΨΗ . 28 ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ

Πρόκειται για **εξειδικευμένα μαθήματα** που δίδονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (**ESPEN**) με στόχο την απόκτηση εξειδίκευσης και Ευρωπαϊκό Δίπλωμα στη διατροφή ασθενών (Nutrition specialist). Απαιτούνται **120 credits** για δικαίωμα συμμετοχής στις εξετάσεις και απόκτηση του τίτλου.

Έλαβα το Δίπλωμα (MASTER) (**European ESPEN Diploma in Clinical Nutrition and Metabolism**) τον 09/2010

Συγκεντρώθηκαν **155 CREDITS**

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 26 ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ ΣΕ ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΜΕΘ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 48 ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ/ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 69 ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 62 ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ

ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ

7 ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗ

1. Ελληνικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ΕΣΑΝ). Πιστοποιητικό Ανανήπτη στην Βασική Υποστήριξη της Ζωής, μετά από εξετάσεις, Φεβρουάριος 2003
2. Ελληνικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ΕΣΑΝ). Πιστοποιητικό Ανανήπτη στην Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής, μετά από εξετάσεις, Φεβρουάριος 2003
3. European Resuscitation Council μάθημα εκπαιδευτού Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης BLS Instructor Course, (ERC). Νοέμβριος 2004. Certificate No 30-4-130-19 μετά από εξετάσεις
4. European Society of Intensive Care Medicine μάθημα εκπαιδευτού στην Εντατική Θεραπεία FCCS Instructor Course. Πιστοποιητικό εκπαιδευτού μετά από εξετάσεις, Οκτώβριος 2004
5. Ελληνικό πρόγραμμα Advance Trauma and Life Support (A.T.L.S) Instructor Course Πανεπιστημίου Αθηνών, Μάιος 2005. Πιστοποιητικό μετά από εξετάσεις
6. European Society of Intensive Care Medicine μάθημα εκπαιδευτού στην Διαχείριση Κρίσης FDM Instructor Course. Πιστοποιητικό εκπαιδευτού μετά από εξετάσεις, Σεπτέμβριος 2005
7. **LLL Teacher Diploma**. Πιστοποιητικό εκπαιδευτού κλινικής διατροφής από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN) Ιανουάριος 2009

ΟΡΓΑΝΩΣΗ 26 ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ ΚΑΙ 22 ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΩΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ/ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΔΡΕΙΑ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΑ ΤΡΑΠΕΖΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ/ΗΜΕΡΙΔΩΝ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Συμμετοχή ως εισηγήτρια/εκπαιδεύτρια στη νοσηλευτική σχολή του Νοσοκομείου Καλαμάτας στα μαθήματα χειρουργικής και ανατομίας. Έτη 1994 – 1995 και 1995 – 1996.
2. Συμμετοχή ως εισηγήτρια/εκπαιδεύτρια στο πρόγραμμα μετεκπαιδευτικών μαθημάτων της χειρουργικής κλινικής Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Έτη 1996 – 1999.
3. Συμμετοχή ως εισηγήτρια/εκπαιδεύτρια στο πρόγραμμα μαθημάτων εξειδικευομένων Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείου Ευαγγελισμός. Έτη 2000 – 2002.
4. Συμμετοχή στην εκπαίδευση φοιτητών, ειδικευομένων και νοσηλευτών στην Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός από 06-2000 έως και 10-2002.
5. Συμμετοχή στην εκπαίδευση ειδικευμένων ιατρών και νοσηλευτών στην Εντατικής Θεραπεία στο 3ο Νοσοκομείο του ΙΚΑ από 07-2003 έως και 03-2004.
6. Συμμετοχή στην εκπαίδευση φοιτητών, ειδικευομένων, εξειδικευομένων και νοσηλευτών στην Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟ" από 03-2004 έως και σήμερα.
7. Συμμετοχή ως εισηγήτρια/εκπαιδεύτρια στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα διατροφής στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών στα μαθήματα Θρέψη και Νεφρική Ανεπάρκεια και Θρέψη και Ηπατική Ανεπάρκεια. Έτη 2006 και 2007.
8. Συμμετοχή ως εισηγήτρια με θέμα Γαλακτική Οξέωση στο κατ'επιλογήν μάθημα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών «Μεταβολικές-Ενδοκρινικές διαταραχές στους βαρέως πάσχοντες». Υπεύθυνη Καθ. Κ. Ι. Δημοπούλου_(απόφαση Τομέα Παθολογίας 3/05/2006). Έτη 2006-2007-2008-2009
9. Συμμετοχή ως εισηγήτρια/εκπαιδεύτρια στο Θερινό Σχολείο του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Αθήνας. Σεπτέμβριος 2013
10. Συμμετοχή ως εισηγήτρια/εκπαιδεύτρια στο ΠΜΣ «ΜΕΘ και Επείγουσα Νοσηλευτική. Ακαδημαϊκά Έτη 2011-2012, 2012-2013,2013-2014, 2014-2015 και 2015-2016
11. Συμμετοχή στην Κλινική Εκπαίδευση των Μεταπτυχιακών φοιτητών στα πλαίσια του μαθήματος Σημειολογίας. Ακαδημαϊκά Έτη 2011-2012, 2012-2013,2013-2014, 2014-2015 και 2015-2016
12. Συμμετοχή ως υπεύθυνη θεματικής ενότητας, εισηγήτρια/εκπαιδεύτρια στο Πρόγραμμα Δια Βίου Εκπαίδευσης Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Αθήνας. Έτος 2015

13. Υπεύθυνη του Μαθήματος Διαχείριση Οξέος Τραύματος του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Αθήνας. Ακαδημαϊκά Έτη 2014-2015, 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018, 201-2019

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΟΙΝΟΥ

1. Ετήσιος προληπτικός έλεγχος για ενήλικες. Εισήγηση στο Κύκλο εκδηλώσεων του κοινωφελούς Ιδρύματος Μιχαήλ Στασινόπουλου- Βιοχάλκο. Τεγέα, Φεβρουάριος 2007
2. Υπέρταση και Χοληστερίνη. Εισήγηση στο Κύκλος εκδηλώσεων του κοινωφελούς Ιδρύματος Μιχαήλ Στασινόπουλου- Βιοχάλκο. Τεγέα, Ιανουάριος 2008
3. Λοιμώξεις στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Εισήγηση στην Ημερίδα «Το Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου δίπλα στον πολίτη. Καλαμάτα 14-15 Μαρτίου 2008
4. Άσθμα: Πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Εισήγηση στην Ημερίδα «Το Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου δίπλα στον πολίτη» Καλαμάτα 27-28 Μαρτίου 2009
5. Προβλήματα του κυκλοφορικού συστήματος και χοληστερίνη Εισήγηση στο Κύκλο εκδηλώσεων του κοινωφελούς Ιδρύματος Μιχαήλ Στασινόπουλου- Βιοχάλκο. Τεγέα, Ιούνιος 2011
6. Αυτοάνοσα Νοσήματα. Εισήγηση στο Κύκλο εκδηλώσεων του κοινωφελούς Ιδρύματος Μιχαήλ Στασινόπουλου- Βιοχάλκο. Τεγέα, Ιανουάριος 2014

ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΡΙΕΣ ΕΠΙΣΤΟΛΕΣ

1. Από ΕΟΦ για την δημιουργία πρωτοκόλλων συνταγογράφησης κλινικής διατροφής το 2011
2. Από το ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Εξωνοσοκομειακής Φροντίδας για συμμετοχή σε Εκπαιδευτικό Σεμινάριο 2011
3. Από το Εθνικό Δίκτυο Νοσοκομείων και Υπηρεσιών Προαγωγής Υγείας για συμμετοχή σε Επιστημονική Ημερίδα 2012
4. Από Ελληνική Εταιρεία Χημιοθεραπείας για συμμετοχή στην Ημερίδα «Σήψη 2013»
5. Από το Τμήμα Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Αθήνας για συμμετοχή στο Θερινό σχολείο 2013
6. Από την Ελληνική Εταιρεία Εσωτερικής Παθολογίας για συμμετοχή σε Ημερίδα 2014
7. Από Β' Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Αρεταίειο για συμμετοχή στο πρόγραμμα μαθημάτων των ειδικευομένων 2015
8. Από την Οργανωτική επιτροπή του Ετήσιου Συμποσίου-Λοιμώξεις και Σήψη για συμμετοχή στην διοργάνωση 2015
9. Από την Ιατρική εταιρεία Αθηνών για την οργάνωση κλινικών φροντιστηρίων διατροφής για έτη 2009-2016

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αίτησης: 17/12/2010

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 5/7/2011

Τα μέλη της τριμελούς επιτροπής:

Επιβλέπων μέλος: Ιωάννα-Μαρία Δημοπούλου. Καθηγήτρια, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός».

Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Απόστολος Αρμαγανίδης Καθηγητής - Διευθυντής, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο.
2. Στυλιανός Ορφανός Καθηγητής, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο.

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 4/11/2011

Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 4/7/2012

Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 5/7/2013

Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 7/7/2014

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής:

Μέλη της επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Ιωάννα-Μαρία Δημοπούλου. Καθηγήτρια, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός».
2. Απόστολος Αρμαγανίδης Καθηγητής-Διευθυντής, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο.
3. Στυλιανός Ορφανός Καθηγητής, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο
4. Αναστασία Κοτανίδου. Καθηγήτρια, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός».
5. Ελένη Μπουτάτη. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο
6. Ιγνάτιος Οικονομίδης. Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο
7. Χριστίνα Ρούτση, Καθηγήτρια, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός».

Βαθμός: ΑΡΙΣΤΑ

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής : Πέτρος Σφηκάκης

ΛΙΣΤΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. Kinetics of Adipose Tissue Microdialysis-Derived Metabolites in Critically ILL Septic Patients: Associations with Sepsis Severity and Clinical Outcome.
Dimopoulou I, Nikitas N, Orfanos SE, **Theodorakopoulou M**, Vassiliadi D, Ilias I, Ikonomidis I, Boutati E, Maratou E, Tsangaris I, Karkouli G, Tsafou E, Diamantakis A, Kopterides P, Maniatis N, Kotanidou A, Armaganidis A, U Ungerstedt.
Shock. Vol. 35, No 4, pp 343-348, 2011
2. Microdialysis-assessed interstitium alterations during sepsis: relationship to stage, infection, and pathogen.
Kopterides P, Nikitas N, Vassiliadi D, Orfanos SE, **Theodorakopoulou M**, Ilias I, Boutati E, Dimitriadis G, Maratou E, Diamantakis A, Armaganidis A, Ungerstedt U, Dimopoulou I.
Intensive Care Med. 2011 Nov; 37(11):1756-64.
3. Red blood cell transfusion affects microdialysis-assessed interstitial lactate/pyruvate ratio in critically ill patients with late sepsis.
Kopterides P, **Theodorakopoulou M**, Nikitas N, Ilias I, Vassiliadi DA, Orfanos SE, Tsangaris I, Maniatis NA, Tsantes AE, Travlou A, Dimitriadis G, Armaganidis A, Ungerstedt U, Dimopoulou I.
Intensive Care Med. 2012 Nov;38(11):1843-50.
4. Interstitial cortisol obtained by microdialysis in mechanically ventilated septic patients: Correlations with total and free serum cortisol.
Vassiliadi DA, Ilias I, Tzanela M, Nikitas N, **Theodorakopoulou M**, Kopterides P, Maniatis N, Diamantakis A, Orfanos SE, Perogamvros I, Armaganidis A, Keevil BG, Tsagarakis S, Dimopoulou I.
J Crit Care. 2013 Apr;28(2):158-65.
5. Interrelationship between blood and tissue lactate in a general intensive care unit: a subcutaneous adipose tissue microdialysis study on 162 critically ill patients
Kopterides P, **Theodorakopoulou M**, Ilias I, Nikitas N, Frantzeskaki F, Vassiliadi DA, Armaganidis A, Dimopoulou I.
J Crit Care. 2012 Dec;27(6):742
6. Elevated adipose tissue lactate to pyruvate (L/P) ratio predicts poor outcome in critically ill patients with septic shock: a microdialysis study
Nikitas Nikitas, Petros Kopterides, Ioannis Ilias, **Maria Theodorakopoulou**, Dimitra-Argyro Vassiliadi, Apostolos Armaganidis, Ioanna Dimopoulou
Minerva Anesthesiologica 2013 Nov;79(11):1229-37
7. Coronary flow reserve is associated with tissue ischemia and is an additive predictor of intensive care unit mortality to traditional risk scores in septic shock
I.Ikonomidis, G. Makavos, N. Nikitas, I. Paraskevidis, A. Diamantakis, P. Kopterides, **M. Theodorakopoulou**, J. Parissis, J. Lekakis, A. Armaganidis, I. Dimopoulou
International Journal of Cardiology 2014 Mar 1;172(1):103-8

8. Adipose tissue lipolysis and circulating lipids in acute and subacute critical illness: effect of shock and treatment
Ilias I, Vassiliadi DA, **Theodorakopoulou M**, Boutati E, Maratou E, Mitrou P, Nikitas N, Apolonatou S, Dimitriadis G, Armaganidis A, Dimopoulou I.
J Crit Care. 2014 Dec 29(6):1130
9. Evidence of Subcutaneous Tissue Lipolysis Enhancement by Endogenous Cortisol in Critically ill Patients Without Shock.
Ilias I, TzanelaM, Nikitas N, Vassiliadi D, **Theodorakopoulou M**, Apolonatou S, Tsagarakis S, Dimopoulou I.
In Vivo 2015 Jul-Aug;29(4):497-9
10. Microdialysis-Assessed Adipose Tissue Metabolism in Critically Ill Patients
Ilias I, Nikitas N, **Theodorakopoulou M**, Dimopoulou I.
Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.2017 June 8
11. Adipose tissue lactate clearance but not blood lactate clearance is associated with clinical outcome in sepsis or septic shock during the post-resuscitation period
Ilias I, Apollonatu S, Vassiliadi DA, Nikitas N, **Theodorakopoulou M**, Diamantakis A, Kotanidou A, Dimopoulou I.
Metabolites 2018 April 21;8(2)

ΛΙΣΤΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ/ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. Use of Microdialysis to study lipid metabolism in septic ICU patients: Preliminary results
M Theodorakopoulou, A Diamantakis, G Karkouli, I Tsangaris, S Orfanos, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Medicine Vol 35 (suppl 1) September 2009, 1123
2. Tissue Microdialysis in critically ill septic patients: associations with sepsis severity and mortality
M Theodorakopoulou, S Orfanos, A Diamantakis, E Tsafou, G Karkouli, N Nikitas, I Ikonomidis, I Ilias, I Tsangaris, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 14 (suppl 2):P148, 2010
3. Extracellular metabolic alterations in critically ill septic patients studied by adipose tissue Microdialysis
M Theodorakopoulou, N Nikitas, S Orfanos, D Vassiliadou, A Diamantakis, A Kotanidou, P Kopterides, N Maniatis, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 14 (suppl 2):P31, 2010
4. Kinetics of adipose tissue glucose and lactate during critical sepsis
M Theodorakopoulou, N Nikitas, S E Orfanos, I Ilias, D Vassiliadi, G Karkouli, E Tsafou, A Diamantakis, P Kopterides N Maniatis, M Lygnos, F Frantzeskaki, A Armaganidis, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Vol 36 (suppl 2), September 2010, S429
5. Interstitial cortisol levels obtained by adipose tissue Microdialysis in mechanically ventilated septic patients: correlations with total and free serum cortisol
I Ilias, I Dimopoulou, N Nikitas, M Tzanella, **M Theodorakopoulou**, DA Vassiliadi, P Kopterides, N Maniatis, Argyris Diamantakis, Stylianos Orfanos, Ilias Perogamvros, U Ungerstedt, BG Keevil, & Stylianos Tsagarakis
Endocrine Abstracts Vol 26, P15, 2011
6. Lipid metabolism in critically ill patients: a microdialysis study
M Theodorakopoulou, N Nikitas, S Orfanos, I Maratou, E Boutati, A Diamantakis, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 15(suppl 1):P285, 2011
7. Interstitial cortisol levels obtained by adipose tissue Microdialysis in mechanically ventilated septic patients: correlations with total and free serum cortisol: more results
M Theodorakopoulou, N Nikitas, I Ilias, M Tzanella, D Vassiliadi, P Kopterides, N Maniatis, A Diamantakis, S Orfanos, I Perogamvros, A Armaganidis, U Ungerstedt, I Dimopoulou
Critical Care Vol 15(suppl 1): P411, 2011

8. Cross-correlation analysis of blood and Microdialysis-assessed tissue lactate monitoring: a study in critically ill septic patients
I Ilias, P Kopterides, N Nikitas, D Vassiliadi, **M Theodorakopoulou**, E Papadomichelakis, M Lygnos, C Diakaki, E Paramythiotou, E Dimitriadou, S Orfanos, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 16(suppl 1):P260, 2012
9. Red blood cell transfusion improves microdialysis-assessed interstitial lactate/pyruvate ratio in critically ill septic patients
P Kopterides, N Nikitas, **M Theodorakopoulou**, A Diamantakis, D Vassiliadi, A Kaziani, F Drakopanagiotakis, A Antonopoulou, A Tsantes, A Armaganidis, I Dimopoulou
Critical Care Vol 16(suppl 1):P446, 2012
10. Differences in adipose tissue lipolysis in critically ill septic patients with and without shock
Dimitra Vassiliadi,, Ioannis Ilias, Petros Kopterides, Nikitas Nikitas, **Maria Theodorakopoulou**, Argyris Diamantakis, George Dimitriadis, Eleni Boutati, Irini Maratou & Ioanna Dimopoulou
Endocrine Abstracts, Vol 32, P972, 2013
11. Lipid metabolism in critically ill septic patients studied by adipose tissue microdialysis
M Theodorakopoulou, F Frantzeskaki, SE Orfanos, N Nikitas, P Kopterides, S Karambi, P Papadopoulos, A Antonopoulou, A Diamantakis, A Armaganidis, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Vol 37 (suppl 1), P112, 2013
12. Adipose tissue lactate clearance but not blood lactate clearance is associated with clinical outcome in severe sepsis or septic shock during the post-resuscitation period
M Theodorakopoulou, S Orfanos, N Nikitas, D Vasilliadi, S Apolonatou, A Diamantakis, G Karkouli, C Diakaki, A Armaganidis, I Dimopoulou,
Critical Care Vol 18 (suppl 1):P489, 2014
13. Tissue cortisol vs lipolysis in ICU patients
Ioannis Ilias, Dimitra Vassiliadi, **Maria Theodorakopoulou**, Nikitas Nikitas, Marinela Tzanela, Sofia Apolonatou, Stylianos Tsagarakis & Ioanna Dimopoulou
Endocrine Abstracts, Vol 35, P950, 2014
14. Differences of glycolysis in septic patients according to shock resolution status
Ioannis Ilias, Sofia Apolonatou, Nikitas Nikitas, **Maria Theodorakopoulou**, F Frantzeskaki, Dimitra Vassiliadi, & Ioanna Dimopoulou
Endocrine Society's Annual Meeting and Expo, PNo LFB-102, 2015
15. Mitochondrial dysfunction and ischemia in critical illness: an adipose tissue study in 203 icu patients
M Theodorakopoulou, S Apolonatou, N Nikitas, D Vassiliadi, A Diamantakis, V Tsagkari, F Frantzeskaki, I Dimopoulou
Critical Care Vol 19 (suppl 1):P32, 2015

16. Bedside adipose tissue metabolism in acute critical illness monitored by
Microdialysis
M Theodorakopoulou, F Frantzeskaki, S Apollonatos, N Nikitas, P Kopterides, A
Diamantakis, I Dimopoulou
Intensive Care Medicine Dec;3 (suppl 1), A582, 2015

17. Glycolysis in septic patients during early ICU hospitalization shows difference vis-a-
vis shock resolution
Ioannis Ilias, Sofia Apolonatos, Nikitas Nikitas, **Maria Theodorakopoulou**, F
Frantzeskaki, Dimitra Vassiliadi, & Ioanna Dimopoulou
ECE, 2015

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των μεταγγίσεων συμπυκνωμένων ερυθρών (red blood cell –RBC) στην εκτιμώμενη με την μέθοδο της μικροδιάλυσης, σχέση γαλακτικού/πυροσταφυλικού στο διάμεσο χώρο, σε σηπτικούς ασθενείς.

Μέθοδος: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν συνολικά 37 ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ, οι οποίοι χρειάστηκε να μεταγγιστούν με μία έως δύο μονάδες RBC. Οι μεταβολικές μεταβολές του διαμέσου χώρου εκτιμήθηκαν με υποδόρια τοποθέτηση καθετήρα μικροδιάλυσης στο λιπώδη ιστό. Τα δείγματα ελήφθησαν πριν (T0) και μετά την χορήγηση της μετάγγισης σε δύο χρονικές στιγμές: T1α και T1β, συγκεκριμένα 120 (με ενδοτεταρτομοριακό εύρος IQR:45-180) και 360 (με IQR:285-320) λεπτά μετά την μετάγγιση, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις του γαλακτικού, του πυροσταφυλικού, της γλυκερόλης και της γλυκόζης υπολογίστηκαν με ειδικό, παρά την κλίνη του ασθενούς, αναλυτή και η σχέση γαλακτικού/πυροσταφυλικού (lactate/pyruvate-LP) υπολογίστηκε αυτόματα.

Αποτελέσματα: Οι μεταγγίσεις RBC μείωσαν τον λόγο LP από 18.8 (IQR:14.85–27.45) στην ώρα T0 σε 17.80 (IQR: 14.35–25.20) στην ώρα T1α ($p<0.05$) και σε 17.90 (IQR:14.45–22.75) στην ώρα T1β ($p<0.001$) ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μεταβλητότητα ανάμεσα στους συμμετέχοντες. Η μεταβολή του λόγου LP την χρονική στιγμή T1α ($r:-0.42$, CI: 95 %, -0.66 έως -0.098 $p = 0.01$) και την χρονική στιγμή T1β ($r = -0.68$, CI: 95 %, -0.82 έως -0.44 $p<0.001$) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον προ-μετάγγισης λόγο LP αλλά όχι με τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, με τα ζωτικά σημεία, τις κλίμακες βαρύτητας, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ή την συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα. Η χρονική περίοδος συντήρησης των μονάδων RBC και η λευκαφαίρεση αυτών δεν φάνηκε να επηρεάζουν την ιστική μεταβολική απάντηση στην χορήγηση της μετάγγισης.

Συμπεράσματα: Η μετάγγιση RBC σε σηπτικούς ασθενείς επηρεάζει την ιστική οξυγόνωση. Η παρακολούθηση του ιστικού LP μέσω καθετήρα μικροδιάλυσης ενδεχομένως αποτελεί μία χρήσιμη μέθοδο για εξατομικευμένους κλινικούς χειρισμούς.

ABSTRACT

PURPOSE: The aim of this study was to explore the effect of red blood cell (RBC) transfusion on microdialysis-assessed interstitial fluid metabolic parameters in septic patients.

METHODS: We conducted a retrospective study of 37 patients with severe sepsis/septic shock requiring transfusion of one to two RBC units. Interstitial fluid metabolic alterations were monitored by a microdialysis catheter inserted in the subcutaneous adipose tissue. Samples were collected before (T0) and after transfusion at two time-points: T1a and T1b; median post-transfusion times of 120 [interquartile range (IQR); 45-180] and 360 (IQR; 285-320) min. Lactate, pyruvate, glycerol and glucose concentrations were measured with a bedside analyzer, and the lactate/pyruvate (LP) ratio was calculated automatically.

RESULTS: RBC transfusions decreased the LP ratio from (T0) 18.80 [interquartile range (IQR); 14.85-27.45] to (T1a) 17.80 (IQR; 14.35-25.20; $P < 0.05$) and (T1b) 17.90 (IQR; 14.45-22.75; $P < 0.001$), while there was also significant interindividual variation. Post-transfusion LP ratio changes at T1a [$r = -0.42$; 95 % confidence interval (CI), -0.66 to -0.098; $P = 0.01$] and T1b ($r = -0.68$; 95 % [CI], -0.82 to -0.44; $P < 0.001$) were significantly correlated with the pre-transfusion LP ratio, but not with baseline demographic characteristics, vital signs, severity scores, hemoglobin level and blood lactate. RBC storage time and leukocyte reduction had no influence on the tissue metabolic response to transfusion.

CONCLUSIONS: Tissue oxygenation is affected by RBC transfusion in critically ill septic patients. Monitoring of tissue LP ratio by microdialysis may represent a useful method for individual clinical management.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	7
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	40
ΛΙΣΤΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	41
ΛΙΣΤΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	43
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	46
ABSTRACT.....	47

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 . ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ

1.1 Εισαγωγή.....	50
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	50
1.3 Χαρακτηριστικά της μικροδιάλυσης.....	52
1.4 Αρχές της μικροδιάλυσης.....	53
1.5 Συνολική διάταξη του συστήματος της μικροδιάλυσης.....	56
1.6 Μικροδιάλυση – Βιοχημεία – Βιοδείκτες.....	60
1.6.1 Γλυκόζη.....	63
1.6.2 Γλυκερόλη.....	63
1.6.3 Γλουταμινικό οξύ.....	64
1.6.4 Γαλακτικό οξύ - Πυροσταφυλικό οξύ Λόγος Γαλακτικού προς Πυροσταφυλικό (L/Pratio).....	64
1.6.5 Άλλοι μετρήσιμοι βιοδείκτες.....	65
1.6.6 Φυσιολογικές τιμές μετρήσιμων βιοδεικτών μικροδιάλυσης.....	65
1.7 Εφαρμογές της μεθόδου της Μικροδιάλυσης.....	66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΣΉΨΗ

2.1 Εισαγωγή.....	73
2.2 Ορισμοί της σήψης.....	73
2.3 Επιδημιολογία της σήψης.....	75
2.4 Παθοφυσιολογία της σήψης.....	76
2.4.1 Εισαγωγή.....	76
2.4.2 Ανοσολογική απάντηση στη σήψη.....	77
2.4.3 Μεταβολική απάντηση στη σήψη.....	78
2.4.4 Συμμετοχή των οργάνων στη σήψη.....	81
2.4.5 Θεραπεία.....	82

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

3.1 Οι κλίμακες αξιολόγησης βαρύτητας στο χώρο των ΜΕΘ.....	86
3.2 Κατηγορίες συστημάτων αξιολόγησης.....	87
3.3 Κλίμακα αξιολόγησης βαρύτητας APACHE.....	88
3.4 Κλίμακα αξιολόγησης βαρύτητας APACHE II.....	88
3.5 Κλίμακα αξιολόγησης βαρύτητας SOFA.....	89

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

4.1. Εισαγωγή	91
4.2 Αναιμία βαρέως πασχόντων.....	91
4.3 Μετάγγιση ολικού αίματος ή συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.....	93
4.3.1 Ασθενείς με αναιμία χωρίς ενεργό αιμορραγία.....	93
4.3.2 Αιμορραγία – Οξεία απώλεια αίματος.....	94
4.3.3 Τραύμα.....	94
4.3.4 Μετάγγιση FFP, παραγόντων πήξης, αιμοπετάλια.....	96
4.4 Επιπλοκές μεταγγίσεων.....	97
4.4.1 Οξεία αιμόλυση.....	97
4.4.2 Εμπύρετη μη αιμολυτική αντίδραση.....	97
4.4.3 Αντίδραση υπερευαισθητίας.....	97
4.4.4 Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας σχετιζόμενη με μετάγγιση παραγόντων αίματος (TRALI).....	98

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Μέθοδος.....	100
2. Στατιστική Ανάλυση.....	101
3. Αποτελέσματα.....	102
3.1 Πληθυσμός μελέτης.....	102
3.2 Χαρακτηριστικά μεταγγίσεων.....	103
3.3 Επίδραση των μεταγγίσεων στον εκτιμώμενο με την μέθοδο της μικροδιάλυσης λόγο L/P.....	105
3.4 Επίδραση του χρόνου συντήρησης και λευκαφαίρεσης των RBC.....	107
4. Συζήτηση.....	109
5. Συμπεράσματα.....	112
Βιβλιογραφία.....	113

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι: ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην καθημερινή ιατρική πράξη πολλές διαγνωστικές και θεραπευτικές αποφάσεις βασίζονται σε ανιχνεύσιμες και μετρήσιμες συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων ουσιών στο αίμα. Ωστόσο, το αίμα αντανακλά μερικώς τη χημική σύνθεση του εξωκυττάριου υγρού των ιστών του ανθρώπινου σώματος. Κάθε ουσία για να περάσει από το κύτταρο στην κυκλοφορία και αντίστροφα πρέπει πρώτα να διέλθει διαμέσου του εξωκυττάριου χώρου. Εφόσον οι περισσότερες βιοχημικές διεργασίες συμβαίνουν στους ιστούς, θα είχε μεγαλύτερη αξία η δειγματοληψία και η μελέτη της βιοχημείας του υγρού του εξωκυττάριου χώρου¹. Μέχρι πρόσφατα ο εξωκυττάριος χώρος θεωρείτο μη προσπελάσιμος.

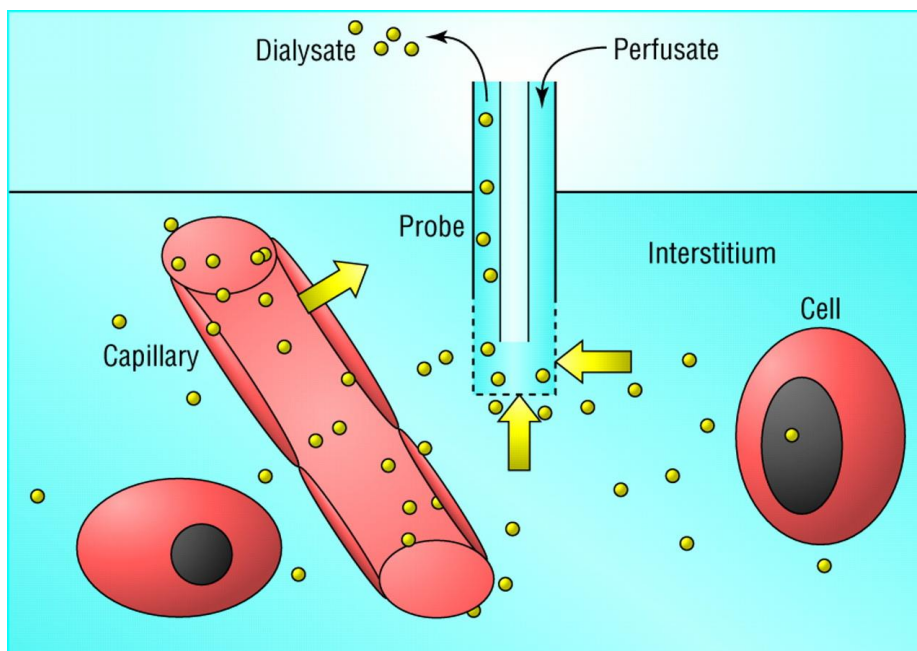
Η μικροδιάλυση είναι μία πρωτοποριακή, παρά τη κλίνη του ασθενούς, ελάχιστα επεμβατική και χωρίς υψηλό κόστος τεχνική μελέτης της χημικής σύστασης του εξωκυττάριου χώρου σε ζωντανούς ιστούς. Χρησιμοποιείται σε *in vivo* έρευνες για τον προσδιορισμό ενδογενών ουσιών στους ιστούς, φαρμακευτικών ουσιών ή των μεταβολιτών τους, αλλά και για την αξιολόγηση της φαρμακοδυναμικής των ουσιών αυτών. Σε αντίθεση με άλλες μεθόδους δειγματοληψίας, η μικροδιάλυση όχι μόνο μετρά αλλά δίνει την δυνατότητα παρακολούθησης των συγκεντρώσεων αυτών με ελάχιστη παρέμβαση στο προς μελέτη σύστημα ή ιστό. Έχει εφαρμοστεί εκτενώς στην έρευνα των νευροδιαβιβαστών^{2,3}, καθώς καθιστά δυνατόν να μετρηθούν όλα τα διαλυτά μόρια που κυκλοφορούν στο διάμεσο ιστό. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να παρακολουθήσουμε τις μεταβολικές διαταραχές στους ιστούς, οι οποίες προηγούνται της διαταραχής στη συστηματική κυκλοφορία και των διαταραχών των βιοδεικτών στο αίμα. Ως εκ τούτου, τα τελευταία χρόνια η χρήση της μικροδιάλυσης επεκτάθηκε από προκλινικές μελέτες σε κλινικές εφαρμογές⁴.

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Οι πρώτες πειραματικές λήψεις δείγματος εξωκυττάριου υγρού έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα και κυρίως από εγκεφαλικό ιστό. Προπάτορας της μικροδιάλυσης αποτελούν οι καθετήρες του Gaddum⁵. Ένας καθετήρας τοποθετείται ενδοεγκεφαλικά στο πειραματόζωο και δια μέσου αυτού χορηγείται υγρό, ενώ μέσω ενός δεύτερου καθετήρα

γίνεται αναρρόφηση του υγρού αυτού, επιτρέποντας για πρώτη φορά την ανάλυση της βιοχημείας αυτού του υγρού.

Η τεχνική της μικροδιάλυσης όμως, όπως χρησιμοποιείται σήμερα, έχει τις ρίζες της στο 1966. Ο Bito et al.⁶, χρησιμοποιούν για πρώτη φορά ημιδιαπερατή μεμβράνη για τη μέτρηση αμινοξέων και ηλεκτρολυτών στο εξωκυττάριο υγρό εγκεφάλου πειραματόζων (σκύλων). Το 1972, οι Delgado et al.⁷, βελτίωσαν την τεχνική δημιουργώντας έναν μακράς διάρκειας καθετήρα για ενδοεγκεφαλική χορήγηση σε πιθήκους. Αυτός ο καθετήρας είναι ο ουσιαστικός πρόγονος του σημερινού καθετήρα της μικροδιάλυσης. Οι ερευνητές μπορούσαν να συλλέξουν άμεσα δείγματα από τον διάμεσο ιστό των πειραματόζων με την αρχή της διαπίδυσης διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης, μελετώντας έτσι τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης σε εγκεφαλικό ιστό των πιθήκων. Τελικά, από το 1974 έως και το 1982, οι Ungerstedt et al.⁸, από το Πανεπιστήμιο της Καρολίνας στη Στοκχόλμη, βελτίωσαν σημαντικά την τεχνική και παρουσίασαν την πρώτη διάταξη in vivo μικροδιάλυσης, με τη μορφή που έχει σήμερα. Ο νέος καθετήρας, με διευρυμένη επιφάνεια διαπίδυσης, αυξάνει σημαντικά την δυνατότητα συλλογής, ανίχνευσης και μέτρησης διαφόρων ουσιών στο διάμεσο ιστό ζωντανών πειραματόζων^{9,10}, (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Διάγραμμα ενός probe μικροδιάλυσης: Η ημιδιαπερατή μεμβράνη στο άκρο του καθετήρα επιτρέπει την ανταλλαγή των διαλυτών μορίων μεταξύ του probe και του περιβάλλοντος ιστού. Όταν το probe έχει εμφυτευτεί στο διάμεσο ιστό, διαλυτά μόρια συνεχώς διαχέονται εντός του μέσου διάχυσης⁴.

Η επιτυχημένη χρήση της μεθόδου της μικροδιάλυσης κυρίως στη συνεχή παρακολούθηση νευροδιαβιβαστών στο νευρικό ιστό, συνέβαλλε στην επέκταση χρήσης της μεθόδου σε άλλους ιστούς όπως αίμα^{11,12}, ήπαρ^{11,13-19}, λιπώδη ιστό^{20,21}, ενδοκογχικούς ιστούς²²⁻²⁴ και μύες^{25,26}. Η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη για χρήση της τεχνικής της μικροδιάλυσης σε ανθρώπους ήταν το 1987 και αφορούσε συλλογή και μέτρηση συγκεντρώσεων γλυκόζης σε υποδόριο λιπώδη ιστό²⁷. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, η μικροδιάλυση χρησιμοποιείται για μελέτες αξιολόγησης διαφόρων ουσιών τόσο στον ενδαγγειακό όσο και στον εξωαγγειακό χώρο^{28,29}. Επίσης χρησιμοποιήθηκε στην παρακολούθηση ασθενών σε νευροχειρουργικές μονάδες και στη μελέτη της φαρμακοκινητικής διαφόρων φαρμάκων³³, τόσο σε πειραματόζωα^{11,12,19,20,30-48}, όσο και σε ανθρώπους⁴⁹⁻⁵¹. Τέλος, πιο πρόσφατα, έχει εφαρμοστεί και σε άλλα συμπαγή όργανα, όπως το πάγκρεας⁵², την καρδιά⁵³⁻⁵⁹, τον πεπτικό σωλήνα^{16,60-65}, για τη μελέτη ισχαιμικών και άλλων μεταβολικών διαταραχών. Έχει επίσης εφαρμοστεί στην πλαστική χειρουργική και στη χειρουργική της κοιλιάς⁶⁶, καθώς και των μεταμοσχεύσεων⁶⁷ πειραματόζωων και σε άλλους τομείς της επιστημονικής έρευνας. Υπάρχουν πολυάριθμες δημοσιεύσεις που αφορούσαν στη συλλογή και ανάλυση ορμονών, φαρμάκων, πρωτεϊνών του νευρικού ιστού κυρίως, αλλά και των άλλων ιστών όπως λιπώδης ιστός, υποδόριος ιστός, ενδοκρινείς αδένες, μυϊκός ιστός, καρδιακός μυς, νεφροί, πνεύμονες αλλά και όγκοι⁸⁶⁻⁹³. Χρησιμοποιείται πλέον ως μοναδικό εργαλείο δειγματοληψίας ενδοεγκεφαλικού υλικού στην κλινική έρευνα αλλά και στην παρακολούθηση ασθενών σε νευροχειρουργικές ΜΕΘ⁷⁷⁻⁷⁹.

Η χρήση της μικροδιάλυσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ έχει ως σκοπό τη συλλογή και μέτρηση δεικτών κυτταρικής ισχαιμίας και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε ερευνητικό επίπεδο, με τελικό στόχο τη χρήση της τεχνικής ως προγνωστικό εργαλείο στην κλινική παρακολούθηση και έγκαιρη αντιμετώπιση βαρέως πασχόντων ασθενών στη ΜΕΘ⁸⁰⁻⁸⁷.

1.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ

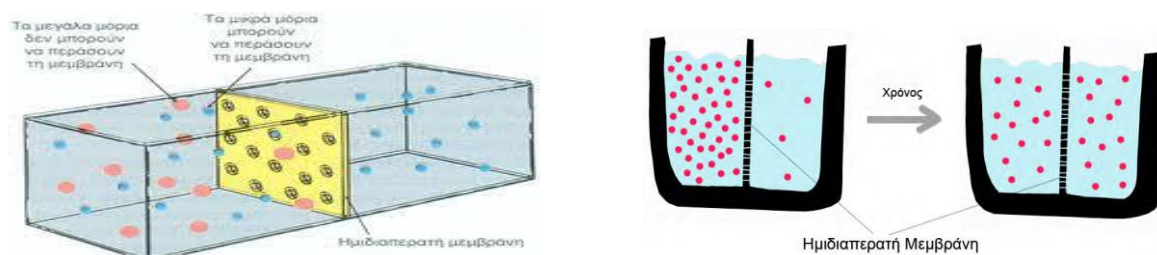
Η τεχνική της μικροδιάλυσης μιμείται την παθητική λειτουργία των τριχοειδών αγγείων μέσω ενός λεπτού καθετήρα που τοποθετείται υπό άσηπτες συνθήκες και μέσω οδηγού σύρματος μέσα στους ιστούς. Από τον καθετήρα αυτό χορηγείται διάλυμα σε συνεχή ροή, ενώ παράλληλα συλλέγεται ένα δεύτερο διάλυμα προς ανάλυση, το οποίο αποτυπώνει την σύνθεση του διαμεσοκυττάρου υγρού. Συνοπτικά, η μικροδιάλυση είναι μία τεχνική,

η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη και την ποσοτικοποίηση ουσιών από τους ιστούς, όσο και για τη χορήγηση διαφόρων ουσιών-φαρμάκων προς τους ιστούς. Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της τεχνικής της μικροδιάλυσης είναι τα ακόλουθα:

- ❖ Προσφέρει δυνατότητα λήψης πολλαπλών δειγμάτων από το εξωκυττάριο υγρό
- ❖ Προσφέρει τη δυνατότητα λήψης, ανάλυσης και ποσοτικοποίησης ενδογενών και εξωγενών ουσιών από τον οργανισμό
- ❖ Προσφέρει δυνατότητα συνεχούς δειγματοληψίας (μέρες).
- ❖ Δύναται να εφαρμοστεί τοπικά σε κάθε ιστό ή όργανο του σώματος αλλά και στο αίμα.
- ❖ Προκαλεί ελάχιστη βλάβη στους υπόμπαρακολούθηση ιστούς ή όργανα.
- ❖ Τοποθετείται με άσηπτη τεχνική προς αποφυγή μεταφοράς μικροβίων στον προς εξέταση ιστό
- ❖ Το δείγμα δεν χρήζει περαιτέρω επεξεργασίας μετά την συλλογή
- ❖ Το δείγμα εξετάζεται άμεσα
- ❖ Δεν επιτρέπει την είσοδο μεγάλων μακρομορίων στο προς εξέταση διάλυμα, αποφεύγοντας έτσι την ενζυματική διάσπαση των προς ανάλυση ουσιών

1.4 ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ

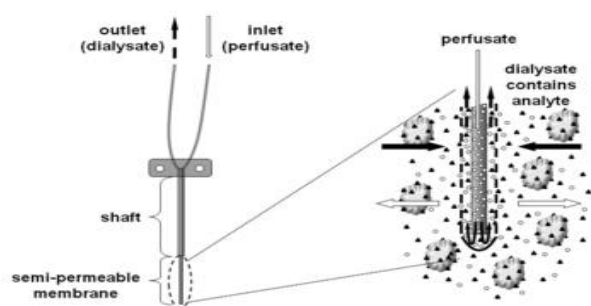
Η μικροδιάλυση βασίζεται στην αρχή της παθητικής διάχυσης ενός φυσιολογικού διαλύματος διαμέσου μίας ημιδιαπερατής μεμβράνης. Η μεμβράνη είναι διαπερατή στο νερό και σε μέχρι ενός συγκεκριμένου μεγέθους διαλυτές ουσίες (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Απεικονίζεται η αρχή της παθητικής διάχυσης διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης.

Στην διάταξη της μικροδιάλυσης, η ημιδιαπερατή αυτή μεμβράνη είναι τοποθετημένη στο άκρο ενός ειδικά σχεδιασμένου καθετήρα (Εικόνα 3), ο οποίος τοποθετείται δια μέσου σύρματος στους ιστούς. Η μία επιφάνεια της μεμβράνης έρχεται σε επαφή με το

διαμεσοκυττάριο υγρό των ιστών και η άλλη σε επαφή με ένα υγρό σε συνεχή ροή που



Εικόνα 3: Καθετήρας Μικροδιάλυσης CMA 60

εξασφαλίζει την ισορροπία των συγκεντρώσεων των διαλυτών ουσιών μεταξύ των δύο επιφανειών της μεμβράνης. Η μεμβράνη είναι διαπερατή για διαλυτές ουσίες μεγέθους από 5 μέχρι 30 kDa (kilo Dalton)⁶⁸⁻⁷⁰. Σύμφωνα με τις αρχές της μικροδιάλυσης το υγρό που εγχέουμε στους ιστούς χρειάζεται κάποιο χρόνο για να έρθει σε ισορροπία με το εξωκυττάριο υγρό. Μετά την εξισορρόπηση συλλέγεται το δείγμα, η σύσταση του οποίου αντικατοπτρίζει αυτή του εξωκυττάριου υγρού. Η εξισορρόπηση αυτή βασίζεται στο νόμο της διάχυσης του Fick, σύμφωνα με τον οποίο «όταν υπάρχει διαφορά συγκέντρωσης διαμέσου μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης, τα μόρια θα τη διαπεράσουν παθητικά προκειμένου να εξισορροπήσουν τη συγκέντρωσή τους»

Flux = P (C2-C1) όπου: Flux είναι η διάχυση, P είναι η διαπερατότητα της μεμβράνης και C2-C1 είναι η διαφορά της συγκέντρωσης της ουσίας

Τα μόρια ενδογενούς ή εξωγενούς προέλευσης του εξωκυττάριου υγρού, διαχέονται παθητικά προς το διάλυμα διάχυσης όταν αυτό εισέρχεται ανάμεσα στον εσωτερικό αυλό του καθετήρα και στη μεμβράνη. Η ανταλλαγή των ουσιών γίνεται και προς τις δύο κατευθύνσεις και σε όλη την επιφάνεια της ημιδιαπερατής μεμβράνης. Η διαφορά συγκέντρωσης του κάθε μορίου εκατέρωθεν της ημιδιαπερατής μεμβράνης καθορίζει και την κατεύθυνση ροής της κάθε ουσίας. Εκτός από την κλίση συγκέντρωσης του μορίου, το μοριακό βάρος και η δομή της συλλεγόμενης ουσίας, ο ρυθμός έγχυσης της αντλίας χορήγησης του υγρού (υψηλή ροή έχει σαν αποτέλεσμα διάχυση πολλών μορίων στη μονάδα του χρόνου), το μήκος (συνήθως 3-10mm) και η σύνθεση της μεμβράνης καθώς και η θερμοκρασία του ιστού καθορίζουν τη διαπίδυση και τη συλλογή κάθε ουσίας⁷⁷ (εικόνα 4).



Εικόνα 4: Στην εικόνα φαίνεται το άκρο του καθετήρα της μικροδιάλυσης όπου βρίσκεται η ημιδιαπερατή μεμβράνη, καθώς και ο τρόπος αλληλεπίδρασης του καθετήρα με τον περιβάλλοντα ιστό.

Εδώ υπεισέρχεται και η έννοια recovery (συλλογή), (απόλυτη και σχετική), που είναι ο λόγος της συγκέντρωσης μιας συγκεκριμένης ουσίας στο υγρό συλλογής προς την συγκέντρωσή της στο μέσο έξω από τον καθετήρα μικροδιάλυσης. Η σχετική συλλογή είναι η συγκέντρωση μιας ουσίας στο υγρό συλλογής προς τον όγκο, ενώ απόλυτη συλλογή είναι η μάζα μιας ουσίας στο υγρό συλλογής στη μονάδα του χρόνου (mol/μονάδα χρόνου). Η σχετική συλλογή φτάνει το 100% όταν ο ρυθμός έγχυσης είναι μηδενικός και μειώνεται όταν ο ρυθμός αυξάνει. Η απόλυτη συλλογή είναι μηδενική όταν ο ρυθμός έγχυσης είναι μηδενικός και αυξάνεται σε ταχύτερες ροές. Πιο συγκεκριμένα, έχουν κατασκευαστεί διαφορετικές μεμβράνες που επιτρέπουν ή αποτρέπουν τη συλλογή ουσιών με μεγάλο μοριακό βάρος. Μεμβράνες με μεγαλύτερο μήκος, επιτρέπουν καλύτερη συλλογή. Για μήκος μεμβράνης 30mm και ροή 0,3ml/min η συλλογή είναι περίπου 100%, ενώ για μήκος 10mm και ροή 0,3 ml/min η συλλογή είναι περίπου 70%.

Όπως αναφέρθηκε, το υγρό που χορηγούμε στους ιστούς χρειάζεται χρόνο για να έρθει σε ισορροπία με το υγρό του εξωκυττάριου χώρου. Λόγω της συνεχούς παροχής μέσω του καθετήρα, μια τέτοια εξισορρόπηση θα ήταν πολύ δύσκολο να επιτευχθεί. Για να εξασφαλισθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, η αντλία χορήγησης λειτουργεί με εξαιρετικά αργές ροές, δίδοντας τον απαιτούμενο χρόνο για την αποκατάσταση της ισορροπίας όσο και για τη συλλογή των δειγμάτων. Παράλληλα το μηχάνημα ανάλυσης του δείγματος που συλλέχθηκε, βαθμονομείται περιοδικά για να εξασφαλίζει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

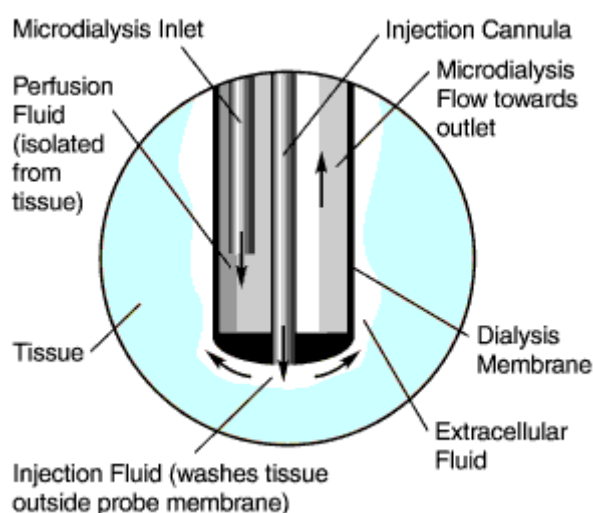
Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη η διαδικασία της βαθμονόμησης⁸⁵ για πειραματικές μελέτες που εξετάζουν τις συγκεντρώσεις ενδογενών ουσιών, όπως νευροδιαβιβαστές ή βιοχημείας του εξωκυττάριου χώρου, όπως γαλακτικό οξύ, πυροσταφυλικό οξύ, γλυκόζη, γλυκερόλη, εφόσον σε αυτές τι περιπτώσεις καταγράφονται και μελετούνται οι σχετικές μεταβολές των συγκεντρώσεων των ουσιών αυτών συγκριτικά με μία αρχική τους τιμή. Σημαντικό στις περιπτώσεις αυτές είναι η διατήρηση της σταθερότητας του καθετήρα καθώς και η εξασφάλιση της σταθερής ροής έγχυσης του διαλύματος διάχυσης μέσω της αντλίας.

1.5 Η ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΞΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ

Το σύστημα μικροδιάλυσης περιλαμβάνει:

α) τον ειδικό διπλού αυλού καθετήρα μικροδιάλυσης.

Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης (Εικόνα 5) αποτελείται από ένα σύστημα δύο μικρών σωλήνων, ο ένας μέσα στον άλλον. Η εξωτερική διάμετρος του καθετήρα είναι 0,9 mm. Στο άκρο του υπάρχει μία ημιδιαπερατή μεμβράνη μήκους 30 mm και διαμέτρου 0,6 mm. Όλα τα μεταλλικά μέρη του καθετήρα έχουν υποστεί επεξεργασία ώστε να αποφεύγεται η οξείδωση ασταθών χημικών ενώσεων στο διάλυμα διάχυσης ή στο δείγμα που συλλέγεται.



Εικόνα 5: Καθετήρας Μικροδιάλυσης

Στον εσωτερικό αυλό του καθετήρα ρέει βραδέως και με σταθερή ταχύτητα ένα διάλυμα διάχυσης με ροή 0,1-5 μl/min και με κατεύθυνση προς το απομακρυσμένο άκρο του καθετήρα που έχει τοποθετηθεί στον ιστό. Όταν το διάλυμα φθάσει στο απομακρυσμένο

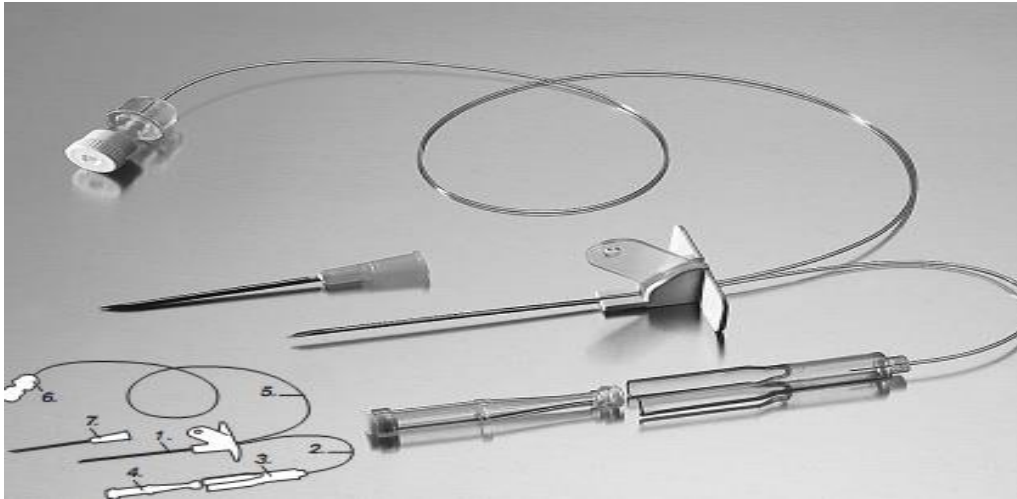
άκρο του καθετήρα, εξέρχεται από τον εσωτερικό αυλό και καταλαμβάνει το χώρο ανάμεσα στον εσωτερικό αυλό και την ημιδιαπερατή μεμβράνη (Εικόνα 6). Στη συνέχεια η κατεύθυνση της ροής αντιστρέφεται και το υγρό κινείται προς το εγγύς άκρο του καθετήρα (probe). Διάλυμα διάχυσης ρέει συνεχώς στον αυλό του καθετήρα με αποτέλεσμα η απώλεια υγρού από το διάμεσο χώρο κατά τη συλλογή των δειγμάτων να



Εικόνα 6. Διαπίδυση μορίων μέσω probe

είναι ελάχιστη. Οι ιδιότητες της μεμβράνης του καθετήρα επηρεάζουν τη συλλογή των ουσιών. Διαφορετικές μεμβράνες και καθετήρες (γραμμικοί, σχήματος U ή με γεωμετρία ομόκεντρων κύκλων) έχουν σχεδιαστεί αναλόγως του ιστού που μελετάται. Λόγω του πολύ λεπτού του σχήματος, ο καθετήρας μικροδιάλυσης συνήθως τοποθετείται με παρακέντηση υπό κανόνες αντισηψίας μέσω οδηγού και σύρματος που προστατεύουν τον καθετήρα από παραμόρφωση και εξασφαλίζουν την λειτουργία του⁷⁸. Η είσοδος του καθετήρα στους ιστούς παρόλο το εξαιρετικά λεπτό του σχήμα, θα προκαλέσει κάποιου βαθμού ιστική βλάβη. Για το λόγο αυτό, οι πρώτες μετρήσεις δεν λαμβάνονται υπόψη. Σε δύο ώρες περίπου το σύστημα φτάνει σε συνθήκες εξισορρόπησης⁷⁹. Ο καθετήρας μπορεί να παραμείνει στο σημείο τοποθέτησης έως και αρκετές εβδομάδες χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα, ενώ είναι αρκετά ευέλικτος ώστε να παραμείνει σταθερός ακόμα και σε ξύπνια πειραματόζωα.

Ο CMA 60 καθετήρας μικροδιάλυσης, έχει σχεδιαστεί για λιπώδη και μυϊκό ιστό. Η ημιδιαπερατή μεμβράνη έχει μήκος 30 mm και μπορεί να μελετήσει μόρια που αντικατοπτρίζουν μεταβολικές διαταραχές μακροθρεπτικών συστατικών όπως γλυκόλυση, λιπόλυση καθώς και ισχαιμία, υποξία και κυτταρική καταστροφή (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. CMA 60 καθετήρας μικροδιάλυσης (1.οδηγό σύρμα, 2.αυλός εξόδου, 3.θήκη microvial, 4.microvial, 5.αυλός εισόδου, 6.αντάπτορας που συνδέεται με την αντλία χορήγησης διαλύματος, 7.βελόνα)

β)Το διάλυμα διάχυσης

Κατά τη μελέτη συγκεντρώσεων μορίων με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης πρέπει να επιλέγεται το κατάλληλο διάλυμα ανάλογα με τον ιστό που μελετάται και τα μόρια που ερευνώνται. Το διάλυμα που χρησιμοποιείται είναι ισότονο με τον υπό μελέτη ιστό, ενώ η ροή του εξαρτάται από το σχεδιασμό της μελέτης (πολλά μόρια σε χαμηλές συγκεντρώσεις - υψηλή ροή διαλύματος διάχυσης, λίγα μόρια σε υψηλές συγκεντρώσεις - χαμηλή ροή διαλύματος διάχυσης) και είναι συνήθως 0,1-5 μl/min⁸⁰⁻⁸².

Στην αγορά υπάρχουν δύο τέτοια διαλύματα ένα για τη μελέτη του νευρικού ιστού (CNS) και ένα για περιφερικούς ιστούς (T1). Τροποποιώντας τη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών του διαλύματος διάχυσης (π.χ νατρίου, καλίου ή ασβεστίου) είναι δυνατό να μεταβάλλουμε τη λειτουργικότητα της μεμβράνης των κυττάρων στον ιστό που μελετούμε⁸³ (εικόνα 8).



Εικόνα 8. Διαλύματα διάχυσης για μελέτη περιφερικών ιστών

γ) Την ειδική αντλία προώθησης του διαλύματος διάχυσης

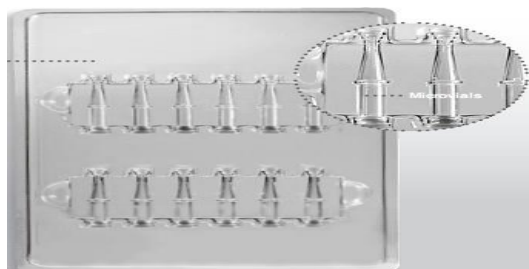
Είναι μία μικροσκοπική αντλία, που προσαρμόζεται στο άκρο του εσωτερικού σωλήνα του καθετήρα που βρίσκεται εξωτερικά των ιστών, και η οποία προωθεί το διάλυμα διάχυσης μέσα στον καθετήρα. Η αντλία αυτή έχει τη δυνατότητα να προωθεί το φυσιολογικό ορό με ρυθμό από 0,1 ως 5 $\mu\text{L}/\text{min}$, με καταλληλότερο ρυθμό προώθησης τα 0,5 ως 2 $\mu\text{L}/\text{min}$ 280, 346, (Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Η αντλία του συστήματος της μικροδιάλυσης.

δ) Τα μικροφιαλίδια (microvials)

Τα δείγματα συλλέγονται σε ειδικά σχεδιασμένα μικροφιαλίδια (microvials) ώστε να ελαχιστοποιείται η εξάτμιση του υλικού. Ο μέγιστος όγκος των microvials είναι 200 μl . Επίσης υπάρχουν ειδικές θήκες αποθήκευσης των microvials (αποθηκεύουν μέχρι 12 microvials) (εικόνα 9).



Εικόνα 9. Θήκη για microvials

Το κάθε microvial τοποθετείται στον ειδικό αναλυτή μικροδιάλυσης όπου γίνονται οι μετρήσεις των συγκεντρώσεων των μορίων άμεσα μετά τη συλλογή, χωρίς κάποια επεξεργασία.

δ) Τον ειδικό αναλυτή

Ο CMA 600 microdialysis analyzer (Εικόνα 10), είναι ένας αναλυτής ειδικά σχεδιασμένος να δέχεται μικροφιαλίδια και να μετρά μικρούς όγκους δειγμάτων. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της ενζυματικής χρωματογραφίας - φωτομετρίας και με προκαθορισμένα

αντιδραστήρια γίνεται προσδιορισμός των συγκεντρώσεων γλυκόζης, γαλακτικού οξέος, πυροσταφυλικού οξέος, γλουταμινικού οξέος, γλυκερόλης και ουρίας⁸⁴ στα δείγματα του διάμεσου χώρου, ενώ ταυτόχρονα υποστηρίζεται από μονάδα ηλεκτρονικού υπολογιστή



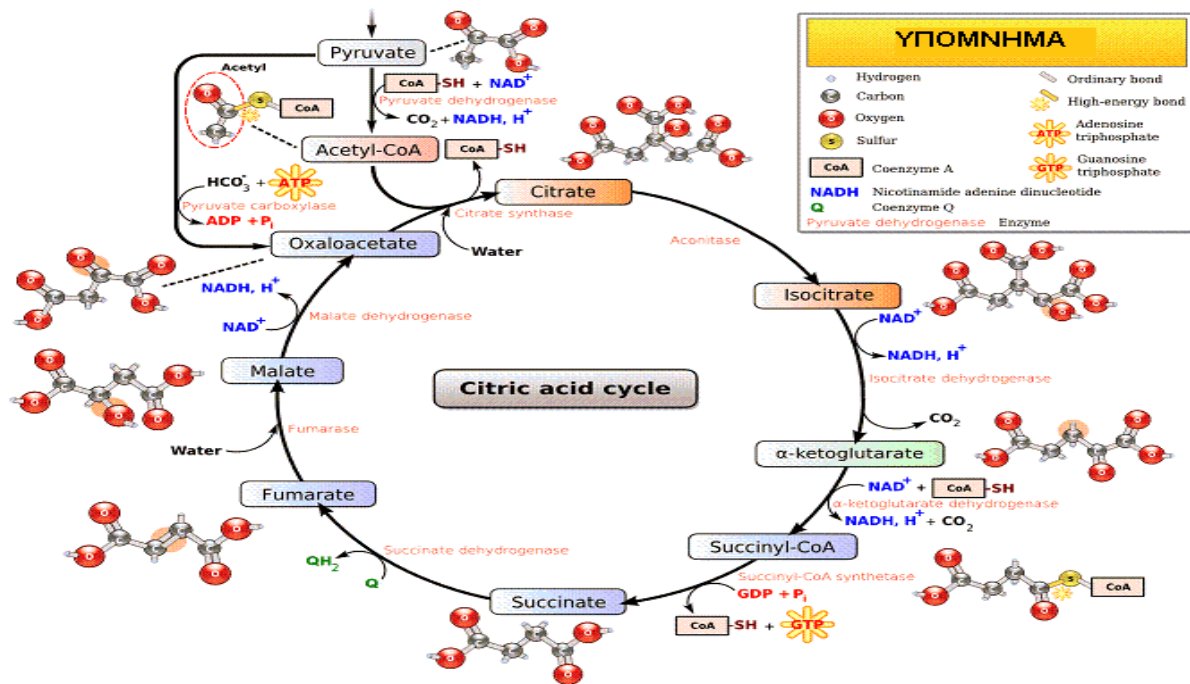
Εικόνα 10: Ο αναλυτής

με κατάλληλο λειτουργικό σύστημα και λογισμικό, προκειμένου για την παρουσίαση των μετρήσεων που προκύπτουν. Τέλος μπορεί να μετρήσει αρκετά δείγματα ταυτόχρονα σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα.

Επομένως με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης μπορεί δυνητικά να πραγματοποιηθεί συλλογή οποιουδήποτε διαλυτού μορίου του διάμεσου ιστού με μόνο περιορισμό το μέγεθός του.

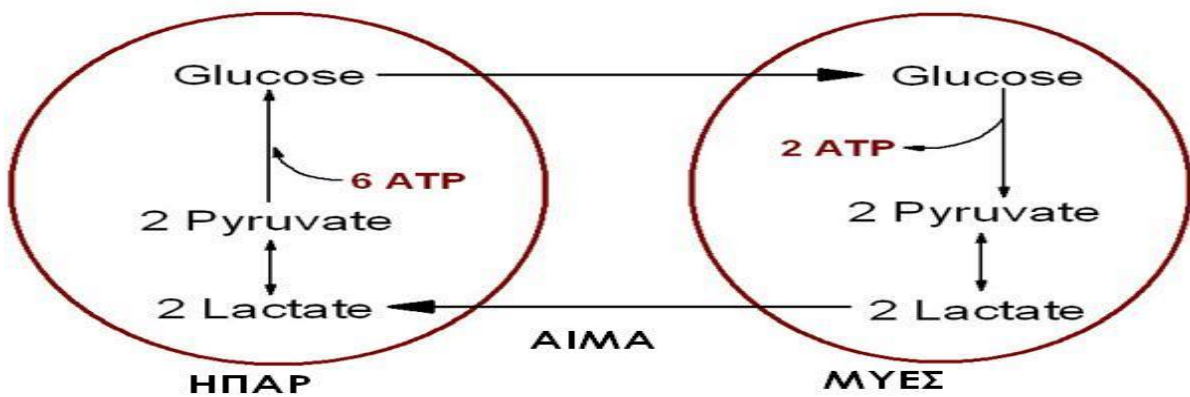
1.6 ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ – ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ - ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Η μικροδιάλυση είναι μια τεχνική μελέτης της κυτταρικής βιοχημείας. Η τεχνική βασίζεται στις βιοχημικές αντιδράσεις και τα παράγωγα προϊόντα της γλυκόλυσης, του κύκλου του Krebs (μεταβολισμός του κιτρικού οξέως) και του κύκλου του Cori (μεταβολισμός του γαλακτικού οξέως) (Εικόνα 11 και Εικόνα 12 αντίστοιχα).



Εικόνα 11: Ο κύκλος του Krebs

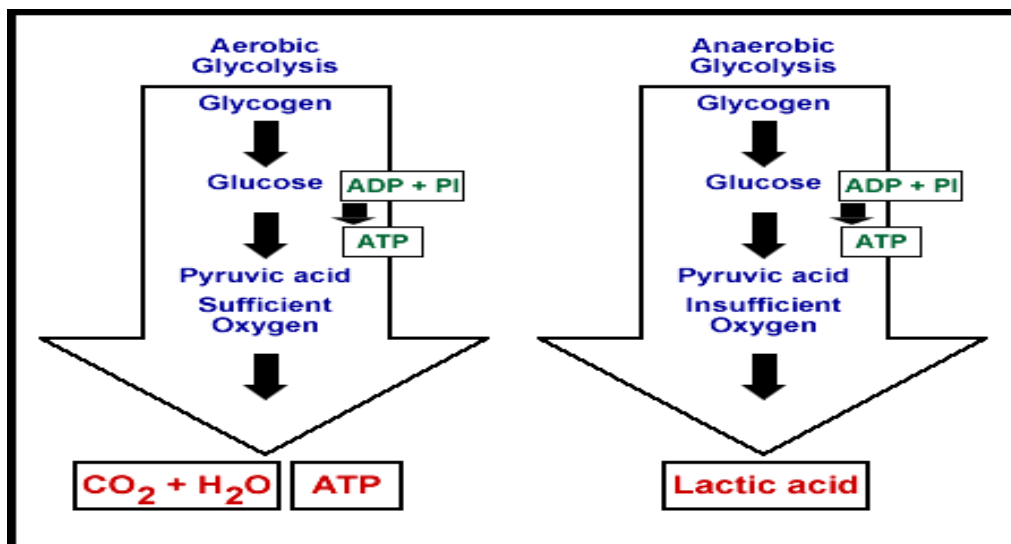
Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ CORI



Εικόνα 12: Ο κύκλος του Cori

Το κύτταρο χρησιμοποιεί τη μεταβολική οδό της αερόβιας γλυκόλυσης ώστε να παράγει ATP που του είναι απαραίτητο για την κάλυψη των ενεργειακών του αναγκών. Από την βιοχημεία γνωρίζουμε ότι κατά τον μεταβολισμό της η γλυκόζη μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ. Η οδός που θα ακολουθήσει το πυροσταφυλικό εξαρτάται από την παρουσία ή την απουσία οξυγόνου. Εφόσον υπάρχει οξυγόνο, το πυροσταφυλικό οξύ μετατρέπεται σε ακετύλιο-συνένζυμο-Α και εισέρχεται στον κύκλο του Krebs για να επιτελεστεί η οξειδωτική φωσφορύλιση με αποτέλεσμα την παραγωγή 38 μόρια ATP. Σε

συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, το πυροσταφυλικό δεν μπορεί να μετατραπεί σε ακέτυλο-συνένζυμο-A και να εισέλθει στον κύκλο του Krebs. Σε αυτήν την περίπτωση ενεργοποιείται η αναερόβιος οδός της γλυκόλυσης με συνέπεια την παραγωγή και την συσσώρευση γαλακτικού οξέως το οποίο ακολουθεί το δικό του μεταβολικό δρόμο σύμφωνα με τον κύκλο του Cori (εικόνα 12). Το πυροσταφυλικό οξύ μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ με τη βοήθεια της δεϋδρογονάσης του πυροσταφυλικού, παράγοντας έτσι 2 μόρια ATP. Συνεπώς, σε αναερόβιες συνθήκες έχουμε μειωμένες τιμές πυροσταφυλικού και αυξημένη παραγωγή γαλακτικού, δηλαδή ο λόγος γαλακτικό / πυροσταφυλικό αυξάνει. Οι μεταβολικές οδοί της αερόβιας και της αναερόβιας γλυκόλυσης φαίνονται στην εικόνα 13.



Εικόνα 13: Συνοπτική παρουσίαση της μεταβολικής οδού της γλυκόζης (αερόβια και αναερόβια). Οι δύο μεταβολικοί δρόμοι είναι πανομοιότυποι μέχρι και το σχηματισμό του πυροσταφυλικού οξέως. Από το σημείο αυτό μετά όλα εξαρτώνται από την παρουσία οξυγόνου. Σε αερόβιες συνθήκες το πυροσταφυλικό οξύ εισέρχεται στον κύκλο του Krebs με τελικά προϊόντα ATP, CO₂ και H₂O. Επί απουσίας οξυγόνου το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ.

Η μέθοδος της μικροδιάλυσης δύναται να προσδιορίσει την παραγωγή αερόβιας ή αναερόβιας ενέργειας από τους ιστούς. Τα εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται στον CMA 600 microdialysis analyzer εξασφαλίζουν την μέτρηση του γαλακτικού οξέος, του πυροσταφυλικού οξέος, της γλυκόζης και της γλυκερόλης. Η γλυκόζη μετράται ως πρωτογενές μεταβολικό υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας. Η γλυκερόλη επισημαίνει την έναρξη γλυκόλυσης για τα λίπη ενώ ταυτόχρονα μπορεί να

αποτελεί δείκτη κυτταρικής καταστροφής στον υπό μελέτη ιστό εφόσον είναι προϊόν αποδόμησης των κυτταρικών μεμβρανών. Το πυροσταφυλικό οξύ είναι κοινό μεταβολικό προϊόν γλυκόλυσης τόσο για την αερόβια, όσο και για την αναερόβια παραγωγή ενέργειας (ATP). Τέλος το γαλακτικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν της αναερόβιας παραγωγής ενέργειας. Το λογισμικό του αναλυτή, αφού μετρήσει την συγκέντρωση του γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος στο υπό μελέτη δείγμα, προσδιορίζει και τον μεταξύ τους λόγο: γαλακτικό οξύ / πυροσταφυλικό οξύ (lactate to pyruvate ratio - L/P ratio). **Ο λόγος L/P αποτελεί την σημαντικότερη μέτρηση που προκύπτει από την τεχνική της μικροδιάλυσης^{86,87}.**

1.6.1 ΓΛΥΚΟΖΗ

Όπως αναφέρθηκε, η γλυκόζη αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας όλων των ιστών. Αλλαγές της συγκέντρωσής της οδηγούν σε αλλαγές στο μεταβολισμό των κυττάρων του υπό μελέτη ιστού. Καταστάσεις ισχαιμίας οδηγούν σε μειωμένη συγκέντρωση γλυκόζης και αυτό αντικατοπτρίζεται και στο δείγμα μικροδιάλυσης που συλλέγεται⁸⁸. Καταστάσεις αυξημένου ή μειωμένου μεταβολισμού, αλλαγή αερόβιου σε αναερόβιο μεταβολισμό επηρεάζουν σημαντικά τη συγκέντρωση γλυκόζης που υπολογίζεται με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης. Γενικά αν οι μεταβολές της συγκέντρωσης της γλυκόζης του ιστού ακολουθούν τις μεταβολές της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος τότε υπάρχει μεταβολή στη γλυκόζη της συστηματικής κυκλοφορίας. Αν είναι αντίστροφες, τότε υπάρχει μεταβολή στην αιμάτωση ή στο μεταβολισμό των κυττάρων του υπό μελέτη ιστού.

1.6.2.ΓΛΥΚΕΡΟΛΗ

Η παρουσία γλυκερόλης σηματοδοτεί την καταστροφή κυτταρικών μεμβρανών ή /και την παραγωγή ενέργειας από τον λιπώδη ιστό. Είναι γνωστό ότι η γλυκερόλη αποτελεί βασικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ στον υποδόριο λιπώδη ιστό προέρχεται από τη λιπόλυση (διάσπαση των τριγλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη). Καταστάσεις ισχαιμίας οδηγούν στην εισαγωγή ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό των κυττάρων, ακολουθεί ενεργοποίηση φωσφολιπασών με αποτέλεσμα καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών και αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκερόλης στο διάμεσο υγρό. Σε μελέτες εγκεφαλικού ιστού με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης υπάρχει συσχέτιση των μεταβολών της συγκέντρωσης της γλυκερόλης με συνθήκες εγκεφαλικής ισχαιμίας⁸⁹. Σε

μελέτες υποδόριου ιστού η συγκέντρωση της γλυκερόλης αποτελεί δείκτη συμπαθητικού στρες.

1.6.3.ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ ΟΞΥ

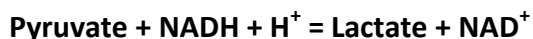
Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί μόριο που έχει μελετηθεί κυρίως στον εγκεφαλικό ιστό με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης. Σε καταστάσεις ισχαιμίας του εγκεφαλικού ιστού αυξάνεται η συγκέντρωση του γλουταμινικού. Το γλουταμινικό οξύ προκαλεί άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου της μεμβράνης των νευρώνων, είσοδο ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα και κυτταρική καταστροφή. Έτσι αύξηση της μετρούμενης συγκέντρωσής του στο διάμεσο υγρό αποτελεί πρώιμο δείκτη κυτταρικής βλάβης⁹⁰.

1.6.4. ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ - ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

ΛΟΓΟΣ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΠΡΟΣ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ (L/P ratio)

Το γαλακτικό και το πυροσταφυλικό οξύ, καθώς και ο λόγος τους είναι αρκετά μελετημένοι δείκτες ιστικής ισχαιμίας και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και αποτελούν την σημαντικότερη μέτρηση που προκύπτει από τη μέθοδο της μικροδιάλυσης^{75,76}.

Το πυροσταφυλικό οξύ παράγεται από τη γλυκόζη κατά το αναερόβιο μονοπάτι της γλυκόλυσης. Στη συνέχεια εισέρχεται στον κύκλο του Krebs, εφόσον υπάρχει επάρκεια οξυγόνου. Σε καταστάσεις ιστικής ισχαιμίας η μειωμένη αιματική ροή, προκαλεί ελάττωση της παροχής οξυγόνου αλλά και γλυκόζης με αποτέλεσμα η παραγωγή ATP μέσω του κύκλου του Krebs στα μιτοχόνδρια να μειώνεται σημαντικά. Τα κύτταρα προσπαθώντας να εξισορροπήσουν τη μείωση της παραγωγής ενέργειας κινητοποιούν την αναερόβια γλυκόλυση. Κατά τη διαδικασία αυτή είναι απαραίτητο να αναγεννηθεί NAD⁺ από NADH από τη μετατροπή του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό.



Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση του γαλακτικού σε αναλογία στο αίμα 25 προς 1 και την αύξηση του L/P ratio. Επομένως σε καταστάσεις ιστικής ισχαιμίας παρατηρείται μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και του πυροσταφυλικού, ενώ αυξάνονται οι συγκεντρώσεις του γαλακτικού και το L/P ratio που υπολογίζονται με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης.

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, αύξηση του λόγου σημαίνει αύξηση της σχετικής συγκέντρωσης του γαλακτικού, δηλαδή αναερόβιο μεταβολισμό. Αντίθετα, η μείωση του λόγου σημαίνει μείωση της σχετικής συγκέντρωσης του γαλακτικού και συνεπώς υποδηλώνει την παρουσία αερόβιου μεταβολισμού στα κύτταρα. Επίσης το L/P ratio είναι πρώιμο σημείο ανεπαρκούς ιστικής οξυγόνωσης σε περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγικής καταπληξίας και προηγείται αρκετών ωρών της μείωσης της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, της μείωσης του ScVO₂ και των άλλων δεικτών παρακολούθησης της μακροκυκλοφορίας. Είναι δυνατό να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο στη διαχείριση των υγρών και στην καλύτερη χρονική στιγμή μετάγγισης αυτών των ασθενών⁹².

Αυτές οι μεταβολές στον ιστό εμφανίζονται πρωϊμότερα από τις διαταραχές στη μακροκυκλοφορία, την αύξηση του γαλακτικού στο αρτηριακό αίμα, την εμφάνιση ενδοκράνιας υπέρτασης σε εγκεφαλική βλάβη ή την εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας⁹¹. Η μέτρηση του αρτηριακού γαλακτικού που χρησιμοποιείται ευρέως, αντανακλά την κατάσταση ολόκληρου του οργανισμού αλλά δε δίνει ουσιαστικές πληροφορίες για την μεταβολική κατάσταση τοπικά στους ιστούς, όπως γίνεται με το L/P ratio.

1.6.5 ΑΛΛΟΙ ΜΕΤΡΗΣΙΜΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Τροποποιώντας το μήκος και τη σύσταση της ημιδιαπερατής μεμβράνης στον καθετήρα της μικροδιάλυσης, καθώς και την ταχύτητα ροής του διαλύματος έγχυσης, μπορούν να συλληθούν και να μετρηθούν πλήθος ουσιών (αμινοξέων, ορμονών) αλλά και διάφορα μόρια φλεγμονής. Έχουν μέχρι στιγμής μελετηθεί αρκετοί δείκτες φλεγμονής, όπως κυτταροκίνες, χυμοκίνες και προσταγλανδίνες καθώς και δείκτες ρύθμισης της αιματικής ροής στα αγγεία, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε διάφορα στάδια της σήψης, σε νευροχειρουργικούς ασθενείς και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς⁹³⁻⁹⁵.

1.6.6 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΜΕΤΡΗΣΙΜΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1) φαίνονται οι φυσιολογικές τιμές των κυριότερων μετρήσιμων βιοδεικτών της μεθόδου της μικροδιάλυσης. Η διαφοροποίηση των τιμών αυτών συνεισφέρει στην έγκαιρη εκτίμηση οξέων συμβαμάτων στην κλινική πράξη.

	Φ. Τ	Φ. Τ .
Glucose	1.5 – 2 mM (brain)	5 mM (s.c)
Lactate	2 mM	
Pyruvate	120 μM	
Lactate / Pyruvate	15-20 μM	
Glycerol	50 μM (brain)	200 μM (s.c)
Glutamate	10 μM	

Πίνακας 1. Φυσιολογικές τιμές μετρήσιμων βιοδεικτών μικροδιάλυσης

1.7 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

α) Φαρμακολογία

Αρχικά η μικροδιάλυση χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη συγκεντρώσεων φαρμάκων στους ιστούς καθώς επιτρέπει τη μέτρηση συγκεντρώσεων ελευθέρων. Η λίστα των φαρμάκων που μελετήθηκαν περιλαμβάνει αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά, αντινεοπλασματικά και αντιψυχωτικά. Επίσης χρησιμοποιήθηκε σε μελέτες ρύθμισης σακχαρώδους διαβήτη καθώς επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση και καταγραφή της γλυκόζης στους ιστούς.

Η μικροδιάλυση προσφέρει τη μοναδική δυνατότητα να μετράται η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου σε διάφορες φάσεις χορήγησης αλλά και το φαρμακευτικό αποτέλεσμα. Βοηθά έτσι στον επακριβή καθορισμό της θεραπευτικής δόσης και στη δημιουργία μοντέλων PK/PD (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ευρύτατα σε κλινικές μελέτες πολλών φαρμακευτικών εταιριών⁹⁶⁻⁹⁹.

β) Νευροφαρμακολογία

Η μικροδιάλυση έχει επεκταθεί σημαντικά στη μελέτη της βιοχημείας του εγκεφαλικού ιστού. Μελετώνται ουσίες που εμπλέκονται στη νευροδιαβίβαση, όπως η ντοπαμίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, η σεροτονίνη, η νοραδρεναλίνη καθώς και οι μεταβολίτες τους, όπως το cAMP και το NO. Επίσης μελετώνται αμινοξέα όπως η γλυκίνη και η τυροσίνη¹⁰⁰. Σε συνδυασμό με τη μελέτη επιπέδων φαρμάκων στον εγκεφαλικό διάμεσο χώρο, η μέθοδος της μικροδιάλυσης παίζει σημαντικό ρόλο στην έρευνα νευρολογικών και

ψυχιατρικών παθήσεων όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson και η σχιζοφρένεια^{101,102}.

γ) Εγκεφαλικός ιστός

Η τεχνική της μικροδιάλυσης του εγκεφαλικού ιστού (brain microdialysis) αφορά τη παρακολούθηση (monitoring) του καταρράκτη των βιοχημικών, ανοσολογικών, μεταβολικών αλλαγών που συμβαίνουν στον εγκεφαλικό ιστό μετά από οξεία εγκεφαλική βλάβη. Αυτές οι δευτερογενείς μεταβολές μπορούν να προκαλέσουν μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη και να αυξήσουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα¹⁰³. Με τον καθετήρα μικροδιάλυσης μελετώνται ουσίες που σχετίζονται με το μεταβολισμό και την βιοσιμότητα του εγκεφαλικού κυττάρου όπως η γλυκόζη, η γλυκερόλη, το πυροσταφυλικό οξύ, το γλουταμινικό οξύ και ο λόγος γαλακτικό προς πυροσταφυλικό οξύ. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις των παραπάνω βιοδεικτών έχουν καθοριστεί σαφώς από τους Reinstrup et al,^{90,104}. Προσφέρεται έτσι μια μοναδική ευκαιρία άμεσης, in vivo, μελέτης περιοχών του εγκεφάλου που πάσχουν όπως είναι τα κύτταρα της penumbra¹⁰³⁻¹⁰⁵. Αυτοί οι ασθενείς φέρουν πολύ συχνά καθετήρες μέτρησης ενδοκρανίου πίεσης και συνήθως ο πολύ λεπτός καθετήρας της μικροδιάλυσης τοποθετείται στο ίδιο σημείο μέσω της ίδιας βάσης (port). Υπάρχουν σήμερα αρκετές μελέτες που αποδεικνύουν ότι η μικροδιάλυση προειδοποιεί για επερχόμενη επέκταση του εγκεφαλικού οιδήματος και εγκεφαλική υποξία ώρες πριν οι αντίστοιχες τιμές της ενδοκρανίας πίεσης επηρεαστούν. Σε κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τις μεθόδους παρακολούθησης ασθενών με οξεία εγκεφαλική βλάβη, η European Society of Intensive Care Medicine, Neuro-intensive Care and Emergency Medicine Section, καταλήγει ότι η μικροδιάλυση είναι το μοναδικό εργαλείο το οποίο επιτρέπει συνεχή μέτρηση της κυτταρικής βιοχημείας στο εξωκυττάριο υγρό του εγκεφάλου και είναι η πιο χρήσιμη μέθοδος από την παρακολούθηση οποιουδήποτε άλλου βιοχημικού δείκτη. Επισημαίνει δε ότι, η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί το καταλληλότερο εργαλείο για την μελέτη της ιστικής οξυγόνωσης στον εγκέφαλο, καθώς και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Γι' αυτό πολλές νευροχειρουργικές μονάδες εφαρμόζουν πρωτόκολλα παρακολούθησης (monitoring) με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης με στόχο την έγκαιρη θεραπεία και την αξιολόγηση της επάρκειας της θεραπείας σε ασθενείς μετά οξεία εγκεφαλική βλάβη¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

δ) Υποδόριος ιστός

Ο υποδόριος λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό αλλά και ενεργό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση ολόκληρου του σώματος. Ο έλεγχος της λιπόλυσης στον υποδόριο λιπώδη ιστό είναι περίπλοκος. Ρυθμίζεται συστηματικά από β αδρενεργικούς διεγέρτες και α αδρενεργικούς αναστολείς ενώ τοπικά από κυττοκίνες, πεπτιδικές ορμόνες και αδενοσίνη¹¹⁰. Όταν οι συστηματικές ανάγκες του οργανισμού αυξάνονται, ο λιπώδης ιστός μπορεί να απελευθερώσει αρκετές ποσότητες ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ταυτόχρονα μπορεί να προσφέρει σημαντικές ποσότητες γαλακτικού στη συστηματική κυκλοφορία κυρίως σε καταστάσεις έντονου stress όπως στα διάφορα στάδια της σήψης.

Η μικροδιάλυση του υποδορίου ιστού έχει από καιρό εφαρμοστεί ως μία μέθοδος έρευνας της βιοχημείας των ιστών της περιφέρειας σε καταστάσεις stress. Μπορεί να καταγράψει αλλαγές που οφείλονται στην τοπική ισχαιμία αλλά και στην επακόλουθη επαναϊμάτωση¹¹¹. Στη μελέτη της σήψης, οι βιοχημικές αλλαγές που παρατηρούνται πιθανός να έχουν σχέση με τη βαρύτητα του σηπτικού επεισοδίου αλλά και το μικροοργανισμό που το προκαλεί^{110,111}. Έχει μελετηθεί η λιπόλυση στον υποδόριο λιπώδη ιστό σε ασθενείς σε διάφορα στάδια της σήψης και σε ασθενείς με κυκλοφορική καταπληξία σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Στους ασθενείς με σήψη/σηπτική καταπληξία η συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα ήταν χαμηλότερη, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στη συγκέντρωση της γλυκερόλης σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές. Αντίθετα στους ασθενείς με κυκλοφορική καταπληξία δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές. Η συγκέντρωση γαλακτικού πλάσματος ήταν αυξημένη και στις 2 κατηγορίες ασθενών, μάλλον λόγω αυξημένης αναερόβιας γλυκόλυσης, ενώ η ιστική συγκέντρωση γαλακτικού δεν αυξήθηκε, γεγονός που ίσως σημαίνει ότι σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σήψη, σηπτική καταπληξία και κυκλοφορική καταπληξία η παραγωγή γαλακτικού από τον υποδόριο λιπώδη ιστό δε συμμετέχει στην αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού του πλάσματος. Αντίθετα σε υγιείς εθελοντές σε καταστάσεις ηρεμίας, ο υποδόριος λιπώδης ιστός συμμετέχει στην παραγωγή του γαλακτικού.

ε) Άλλες εφαρμογές

Καθετήρες θα μπορούσαν να τοποθετηθούν θεωρητικά σε κάθε σημείο του ανθρωπίνου σώματος. Η τοποθέτηση τους θα πρέπει πάντα να εξασφαλίζει την ακεραιότητα των

ιστών. Νεότερες εφαρμογές έχουμε στην πλαστική χειρουργική για τη μελέτη της βιωσιμότητας δερματικών κρημνών, στη χειρουργική των μεταμοσχεύσεων ήπατος για τη μελέτη της βιωσιμότητας του ηπατικού κυττάρου και πιθανής απόρριψης μοσχεύματος¹¹². Σε πειραματικό επίπεδο καθετήρες έχουν τοποθετηθεί και μέσα στον εντερικό αυλό για μελέτη τοπικής ισχαιμίας μετά από αναστομώσεις, καθώς και στον καρδιακό μυ για τη μελέτη των στεφανιαίας ισχαιμίας^{113,114}. Ειδικοί καθετήρες μπορούν να τοποθετηθούν και στο περιτόναιο κάνοντας εφικτή τη μελέτη της βιοχημείας του ασκίτικού υγρού.

ζ) Βαρέως πάσχοντες ασθενείς ΜΕΘ και μικροδιάλυση

Παρόλο που η τεχνική της μικροδιάλυσης έχει αποδείξει την αξία της σε κλινικές εφαρμογές και χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς νευροχειρουργικών μονάδων, στη μονάδα εντατικής θεραπείας έχει αξιολογηθεί μόνο σε υποπληθυσμούς βαρέως πασχόντων όπως βαρεία εγκαύματα¹¹⁵ και επείγουσες λαπαροτομίες¹¹⁶ ή σε μετρήσεις επιπέδων αντιβιοτικών στον ιστό ασθενών υπό μηχανικό αερισμό¹¹⁷. Τα τελευταία χρόνια όμως υπήρξε αρκετό ενδιαφέρον από διάφορους ερευνητές για χρησιμοποίηση της μεθόδου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (κυρίως σηπτικούς) των μονάδων εντατικής θεραπείας. Στις μελέτες αυτές ο καθετήρας μικροδιάλυσης τοποθετήθηκε στον τετρακέφαλος μυ του μηρού¹¹⁸ ή στο υποδόριο λιπώδους ιστού. Έγινε συλλογή και μέτρηση συγκεντρώσεων των ιστικών μεταβολιτών που προαναφέρθηκαν και ακολούθησε συσχέτιση των δεδομένων με την έκβαση και την πρόγνωση αυτών των αρρώστων.

Μελετήθηκαν βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε διάφορα στάδια σήψης (σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτική καταπληξία), ενώ για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου τους υπολογίστηκε το Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score (Εικόνα 14). Το APACHE εκτιμά παράγοντες φυσιολογίας, ηλικία και προηγούμενη κατάσταση υγείας του ασθενούς. Ένας αυξημένος αριθμός APACHE σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο νοσοκομειακής θνησιμότητας¹¹⁹, ενώ όταν συνδυαστεί με ακριβή περιγραφή της νόσου μπορεί να κατατάξει βαρέως πάσχοντες σε επείγουσες καταστάσεις και να βοηθήσει τους θεράποντες στην αξιολόγηση αλλά και την επιλογή διαφορετικών θεραπευτικών μέσων.

Εικόνα 14: APACHE II Score

The APACHE II Score

Physiologic Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rectal Temp (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥100	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
Respiratory Rate	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation a) FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂ b) FIO ₂ < 0.5 record PaO ₂	≥500	350-499	200-349		<200 PO ₂ > 70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ < 55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
HCO₃ (mEq/l)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
K (mEq/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Na (mEq/l)	≥100	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
S. Creat (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
TLC (10³/cc)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
GCS									

Age -score
<44 → 0
45-54 → 2
55-64 → 3
65-74 → 5
≥75 → 6

GCS:		
15 → 0	14 → 1	13 → 2
12 → 3	11 → 4	10 → 5
9 → 6	8 → 7	7 → 8
6 → 9	5 → 10	4 → 11
3 → 12		

JAMA 1993;270(24):2957-2963
fppl.com

Ο βαθμός οργανικής δυσλειτουργίας των βαρέως πασχόντων ταξινομήθηκε με βάση το Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (εικόνα 15). Το SOFA είναι ένα σύνολο από score για 6 οργανικά συστήματα βαθμονομημένα από 0 έως 4 ανάλογα με το βαθμό δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας τους. Εκτός από την περιγραφή της λειτουργικότητας του οργάνου το SOFA συσχετίζεται και με την έκβαση των βαρέως πασχόντων¹²⁰.

Εικόνα 15: SOFA score

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory: PaO ₂ /FIO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: Creatinine (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9; urine output ≤500 ml/day	>5.0; urine output <200 ml/day
Hepatic: Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular: Hypotension	No hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 ^a , dobutamine (any dose)	Dopamine > 5 ^a or epinephrine ≤ 0.1 ^a or norepinephrine ≤ 0.1 ^a	Dopamine > 15 ^a or epinephrine > 0.1 ^a or norepinephrine > 0.1 ^a
Hematologic: Platelet count (10 ³ /mL)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurologic: Glasgow coma scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6

^aAdrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in µg/kg/min). FIO₂=Fractional inspired oxygen, MAP=Mean arterial pressure, PaO₂=Arterial oxygen tension, SOFA=Sequential organ failure assessment

Η διάγνωση της σήψης για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες με την τεχνική της μικροδιάλυσης βασίστηκε στα κριτήρια του American College of

Chest Physicians - Society of Critical Care Medicine Consensus Committee¹²¹. Έτσι σήψη ορίστηκε η παρουσία τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα:

1. Θερμοκρασία πρωκτού $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$
2. $\text{PCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
3. Καρδιακή συχνότητα $>90 \text{ bpm}$
4. Λευκά αιμοσφαίρια $>12000/\mu\text{L}$ ή $<4000/\text{MI}$

Σοβαρή σήψη ορίστηκε η οξεία δυσλειτουργία τουλάχιστον σε ένα από τα παρακάτω όργανα:

1. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
2. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, με διούρηση $<0,5 \text{ ml/Kg/h}$ για τουλάχιστον 2h παρά την αναγκαία αναπλήρωση υγρών.
3. Μεταβολική οξέωση με $\text{pH} < 7,3$ ή με Lac διπλάσιο από τις φυσιολογικές τιμές.
4. Αιμοπετάλια $<100000/\mu\text{L}$ ή $\text{INR} > 1,5$.

Σηπτική καταπληξία ορίστηκε η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης $<90 \text{ mmHg}$ που απαιτεί χρήση αγγειοσυσπαστικών.

Στη ΜΕΘ με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης έχουν ερευνηθεί οι συγκεντρώσεις ιστικής κορτιζόλης σε υποδόριο λιπώδη ιστό βαρέως πασχόντων ασθενών υπό μηχανικό αερισμό με σήψη ή σοβαρή σήψη, οι οποίες συσχετίστηκαν με την αυξημένη λιπόλυση που είναι γνωστό ότι παρατηρείται στα διάφορα στάδια της σήψης¹²².

Επίσης έχει μελετηθεί η πιθανή σχέση λιπόλυσης υποδόριου λιπώδους ιστού στην οξεία και την υποξεία φάση σήψης, σοβαρής σήψης και σηπτικής καταπληξίας βαρέως πασχόντων ασθενών στη ΜΕΘ με το λιπιδαιμικό προφίλ τους στο πλάσμα. Στην οξεία φάση υπάρχει αυξημένη λιπόλυση και σοβαρές διαταραχές στα λιπίδια του πλάσματος. Επιπλέον στην οξεία φάση στους ασθενείς σε σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία υπάρχει θετική συσχέτιση λιπόλυσης και συγκέντρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων με τις δόσεις νοραδρεναλίνης, ενώ αντίθετα στην υποξεία φάση η λιπόλυση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που ελάμβαναν γλυκοκορτικοειδή¹²³ καταλήγοντας ότι η θεραπεία στη ΜΕΘ είναι δυνατό να επηρεάσει το μεταβολισμό του λιπώδους ιστού. Επιπρόσθετα σε ασθενείς ΜΕΘ με σηπτική καταπληξία το L/P ratio και το γαλακτικό του αρτηριακού

αίματος είναι ανεξάρτητοι παράγοντες θνησιμότητας στις 28 μέρες. Σε αυτούς που επιβίωσαν το L/P ratio παρουσίαζε καθυστερημένη πτώση, ενώ στους μη επιζήσαντες μια συνεχή αύξηση. Οι ασθενείς που είχαν L/P ratio ≥ 25 συνήθως δεν επιβίωναν. Επομένως αυξημένα επίπεδα L/P ratio φανερώνουν άσχημη έκβαση βαρέων πασχόντων ασθενών σε ΜΕΘ¹²⁴.

Σε πρόσφατη μελέτη εξετάστηκε η πιθανότητα συσχέτισης γαλακτικού αρτηριακού αίματος με γαλακτικό του ιστού σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς ΜΕΘ σε σηπτική καταπληξία ή χωρίς. Οι τιμές του γαλακτικού αίματος-ιστού παρουσίαζαν μεγαλύτερη αλληλεξάρτηση στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Σε αυτούς τους ασθενείς η αυξημένη τιμή του ιστικού γαλακτικού προηγείται της τιμής γαλακτικού του πλάσματος κατά περίπου 4 ώρες¹²⁵.

Μελετώντας το μεταβολικό προφίλ του υποδόριου λιπώδους ιστού σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε σηπτική καταπληξία ή σοβαρή σήψη, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς σε σηπτική καταπληξία είχαν πολύ περισσότερο αυξημένες ιστικές συγκεντρώσεις γλυκόζης-γλυκερόλης, μειωμένο ιστικό γαλακτικό και πυροσταφυλικό ενώ δεν ανέδειξαν ουσιαστική διαφορά στο L/P ratio. Φαίνεται δε, ότι οι ασθενείς που πάσχουν από ενδοκοιλιακές λοιμώξεις παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές ιστικής γλυκόζης και γλυκερόλης σε σχέση με αυτούς που πάσχουν από πνευμονίες. Επίσης ασθενείς με λοιμώξεις από Gram θετικά μικρόβια, παρουσιάζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ιστικής γλυκερόλης από αυτούς με Gram αρνητικά. Επομένως η μικροδιάλυση μπορεί να ανιχνεύσει ιστικές διαφορές ανάλογα με το στάδιο της σήψης, με το παθογόνο ή τον τύπο της λοίμωξης¹²⁶.

Η μελέτη της κινητικής των γλυκόζης, γλυκερόλης, γαλακτικό, πυροσταφυλικό, L/P ratio, σε ασθενείς με σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτική καταπληξία ανέδειξε ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκερόλης, γαλακτικού και πυροσταφυλικού αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα χειρότερης πρόγνωσης¹²⁷.

Η μικροδιάλυση αποτελεί λοιπόν ένα σημαντικό εργαλείο για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στους βαρέως πασχόντες ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας. Περισσότερες μελέτες θα καθιερώσουν την μικροδιάλυση ως απαραίτητο εργαλείο στην έγκαιρη και εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση του βαρέως πάσχοντος ασθενούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΗΨΗ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Σήψη αποτελεί μία ιδιαίτερα στρεσογόνο και απειλητική για τη ζωή κατάσταση και μία από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

2.2 ΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η σήψη είναι μια από τις συνήθεις αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.). Παρά την πρόοδο, τόσο στη διαγνωστική προσπέλαση, όσο και στη θεραπεία, η θνητότητα της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας παραμένει υψηλή έως και 50%¹²⁸⁻¹³⁰.

Το Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης (SIRS) αποτελεί τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού σε μια ποικιλία σοβαρών κλινικών βλαβών. Το Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο ή περισσότερων από τα κάτωθι:

- ❖ θερμοκρασία σώματος $> 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$
- ❖ καρδιακή συχνότητα > 90 bpm/min
- ❖ αναπνευστική συχνότητα > 20 /min ή $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg
- ❖ $\text{WBC} > 12000/\text{mm}^3$ ή $< 4000/\text{mm}^3$ ή άωρες μορφές $> 10\%$

Όταν το παραπάνω σύνδρομο των συστηματικών εκδηλώσεων οφείλεται σε λοίμωξη, τότε ορίζεται το φαινόμενο της σήψης.

Ως σοβαρή σήψη ορίζεται η σήψη με συνοδό ανεπάρκεια τουλάχιστον ενός οργάνου.

Ως σηπτική καταπληξία ορίζεται ο συνδυασμός σοβαρής σήψης και Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης < 90 mmHg, για την οποία παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση ινοτρόπων/αγγειοσυσπαστικών¹³¹.

Διαγνωστικά κριτήρια σήψης. Τεκμηριωμένη ή υποψία λοίμωξης και 2 από τα ακόλουθα:

- ❖ πυρετός ($>38,3^{\circ}\text{C}$) ή υποθερμία (θερμοκρασία $<36^{\circ}\text{C}$)
- ❖ καρδιακή συχνότητα $>90/\text{min}$
- ❖ Αρτηριακή υπόταση (ΣΑΠ $<90\text{ mmHg}$, Μέση Αρτηριακή Πίεση $<70\text{ mmHg}$, ή μείωση ΣΑΠ $>40\text{ mmHg}$ σε ενήλικες ή ΣΑΠ μικρότερη από 2 SD από τη φυσιολογική τιμή για την ηλικία)
- ❖ ταχύπνοια ή αναπνευστική ανεπάρκεια ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$)
- ❖ λευκοκυττάρωση ($\text{WBC} >12.000\ \mu\text{L}^{-1}$) ή λευκοπενία ($\text{WBC} <4000\ \mu\text{L}^{-1}$) ή φυσιολογικός αριθμός WBC με $>10\%$ άωρων μορφών
- ❖ θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<100.000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- ❖ μεταβολή του επιπέδου συνειδήσεως
- ❖ σημαντικό οίδημα ή θετικό ισοζύγιο υγρών ($>20\text{ mL/kg}$ σε περισσότερο από 24 ώρες)
- ❖ οξεία ολιγουρία (παραγωγή ούρων $<0,5\text{ mL/kg/ώρα}$ για τουλάχιστον 2 ώρες, παρά την επαρκή αναζωογόνηση με υγρά)
- ❖ αύξηση της κρεατινίνης $>0,5\text{ mg/dL}$ ή $44,2\ \mu\text{mol/L}$
- ❖ υπεργλυκαιμία (γλυκόζη πλάσματος $>140\text{ mg/dL}$ ή $7,7\text{ mmol/L}$) με απουσία σακχαρώδη διαβήτη.
- ❖ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη πλάσματος μεγαλύτερη από 2 SD της φυσιολογικής τιμής και προκαλσιτονίνη μεγαλύτερη από 2 SD της φυσιολογικής τιμής
- ❖ διαταραχές πήξης ($\text{INR} >1,5$ ή $\text{aPTT} >60\text{sec}$)
- ❖ ειλεός (απόντες εντερικοί ήχοι)
- ❖ υπερχολερυθριναιμία (ολική χολερυθρίνη $>4\text{ mg/dL}$ ή $70\ \mu\text{mol/L}$)
- ❖ αύξηση γαλακτικού οξέος στο αίμα ($>1\text{ mmol/L}$)
- ❖ μειωμένη πλήρωση τριχοειδών

Σοβαρή Σήψη. Σήψη και δυσλειτουργία οργάνου ή ιστική υποάρδευση που οφείλεται στη λοίμωξη

- ❖ υπόταση
- ❖ αύξηση γαλακτικού οξέος πάνω από το ανώτερο εργαστηριακό όριο φυσιολογικών τιμών

- ❖ παραγωγή ούρων <0,5 ml/kg/hr για περισσότερο από 2 ώρες παρά την επαρκή αναζωογόνηση με υγρά
- ❖ οξεία πνευμονική βλάβη με PaO₂/FiO₂<250 με απουσία πνευμονίας
- ❖ οξεία πνευμονική βλάβη με PaO₂/FiO₂ <200 με παρουσία της πνευμονίας ως εστίας λοίμωξης
- ❖ κρεατινίνη > 2,0 mg/dL (176,8 μmol/L)
- ❖ χολερυθρίνη >2 mg/dL (34,2 μmol/L)
- ❖ αριθμός αιμοπεταλίων <100.000 μL⁻¹
- ❖ διαταραχές πήξης (INR> 1.5)

2.3 Επιδημιολογία της Σήψης

Η σοβαρή σήψη και η σηπτική καταπληξία αποτελούν μείζονα προβλήματα παγκοσμίως. Τα ποσοστά των νοσηλευομένων ασθενών που εμφανίζουν σήψη έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 10 χρόνια και συνοδεύονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Η αυξημένη συχνότητα της σήψης είναι πιθανόν επακόλουθο της αυξημένης ηλικίας του πληθυσμού αλλά και των λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς¹³⁰⁻¹³⁴. Η επίπτωση είναι υψηλότερη στους αфро-αμερικανικούς άνδρες, ενώ οι ασθενείς ≥65 ετών αντιπροσωπεύουν το 60 έως 85 % του συνόλου των επεισοδίων σοβαρής σήψης^{129,137-139}. Αυξημένη παρουσιάζεται και η βαρύτητα της νόσου και επιβεβαιώνεται από μια αναδρομική μελέτη, όπου το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή σήψη αυξήθηκε από 26 σε 44% κατά τη διάρκεια των τελευταίων δέκα ετών^{138,139}.

Η θνητότητα της σήψης, αν και αρκετές μελέτες αναφέρουν μείωση, συνολικά παραμένει υψηλή (έως και 50%) και τα ποσοστά αυξάνουν αναλόγως της βαρύτητας της νόσου^{134,144-146}. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, οι ασθενείς που επιβίωσαν επεισόδιο σήψης παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για νέο σηπτικό επεισόδιο και επαναλαμβανόμενες νοσηλείες, ενώ οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν εντός των πρώτων έξι μηνών από το αρχικό επεισόδιο. Οι ασθενείς που επιβιώνουν από το αρχικό επεισόδιο σήψης παρουσιάζουν έκπτωση της ποιότητας ζωής τους¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

Όσον αφορά την εστία λοίμωξης, η πνευμονία είναι η πιο κοινή αιτία και αντανακλά περίπου το μισό του συνόλου των ασθενών, ακολουθούμενη από ενδοκοιλιακή και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Η σήψη από ουρολοίμωξη γενικά σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας^{150,151}.

Οι καλλιέργειες αίματος είναι συνήθως θετικές μόνο στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Επίσης σε πάνω από το ένα τρίτο των περιπτώσεων οι καλλιέργειες από όλες τις άλλες πιθανές εστίες δεν απομονώνουν μικροοργανισμό^{129,152-154}. Οι *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pneumoniae* είναι οι πιο συχνοί Gram(+) μικροοργανισμοί που απομονώνονται, ενώ οι *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* και *Pseudomonas aeruginosa* είναι οι πιο συχνοί μεταξύ των Gram(-). Μια πρόσφατη μελέτη, όπου συμμετείχαν 14.000 ασθενείς Μ.Ε.Θ. από 75 χώρες, Gram(-) βακτήρια απομονώθηκαν στο 62% των ασθενών με σοβαρή σήψη, Gram(+) σε 47% και μύκητες σε 19%¹⁵⁶.

Επιπλέον, η σηψαιμία από ενδονοσοκομειακά παθογόνα παρουσιάζει μεγαλύτερη θνητότητα από τη σηψαιμία από εξωνοσοκομειακά παθογόνα^{159,160}. Αυξημένη θνητότητα σχετίζεται επίσης με βακτηριαμία από *Staphylococcus aureus* (MRSA, MSSA), *Pseudomonas aeruginosa*, καθώς και με μυκηταίμιες από *Candida spp* (*albicans* και *non albicans*)^{157,159}.

2.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

2.4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρώτη ομολογία για την παθοφυσιολογία της σήψης είχε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ή σήψη ήταν το αποτέλεσμα μιας υπερβολικής φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού σε έναν στρεσογόνο παράγοντα. Αργότερα, οι Bone et al,¹⁶⁰ παρουσίασαν και προώθησαν και το συνδρόμο της αντισταθμιστικής αντιφλεγμονώδους απάντησης (Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome, CARS). Ήταν όμως εμφανές ότι η λοίμωξη προκαλεί μια πολύ πιο περίπλοκη και παρατεταμένη απάντηση του ξενιστή, στην οποία εμπλέκονται τόσο οι προ-φλεγμονώδεις, όσο και οι αντι-φλεγμονώδεις ανοσοκατασταλτικοί μηχανισμοί ενός οργανισμού. Το μέγεθος, η διάρκεια και η κατεύθυνση της απάντησης εξαρτώνται από τα γενετικά χαρακτηριστικά του ξενιστή, την ηλικία, τις συνοσηρότητες του και την φαρμακευτική του αγωγή, καθώς και από τα χαρακτηριστικά του παθογόνου όπως το μικροβιακό φορτίο και η λοιμογόνος δράση του. Σε γενικές γραμμές, οι προ-φλεγμονώδεις αντιδράσεις έχουν στόχο την εξάλειψη του εισβολέα – στρεσογόνου παράγοντα που θεωρείται υπεύθυνος για την ιστική βλάβη στη σοβαρή σήψη, ενώ οι αντι-φλεγμονώδεις αντιδράσεις σχετίζονται με τον περιορισμό της τοπικής και συστηματικής ιστικής βλάβης^{161,162}.

2.4.2 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Τα DAMPs (damage associated molecular pattern molecules), είναι μόρια που προκύπτουν από κύτταρα, τα οποία έχουν υποστεί stress ή από αποπτωτικά, νεκρωμένα κύτταρα. Τα DAMPs ενεργοποιούν την ανοσολογική απάντηση σε καταστάσεις όπως το τραύμα, την ισχαιμία και την ιστική βλάβη ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι λοίμωξης. Παραδείγματα μορίων που αποτελούν DAMPs είναι η πρωτεΐνη HMGB1, το υαλουρονικό οξύ και οι παράγοντες C3a, C4a και C5a του συμπληρώματος¹⁶⁴.

Η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή ξεκινά με την ενεργοποίηση των κυττάρων της φυσικής ανοσίας. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας συμπεριλαμβάνουν τα μονοκύτταρα του αίματος, τα μακροφάγα των ιστών και τα δενδριτικά κύτταρα. Επιπλέον, επιθηλιακά, ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες συμβάλλουν στην αρχική ανοσολογική απάντηση¹⁶³.

Η ανοσολογική απάντηση βασίζεται επίσης στην αναγνώριση μιας ομάδας μοριακών προτύπων του μικροοργανισμού που ονομάζονται Pathogen associated molecular patterns (PAMPs)¹⁶³. Τα PAMPs και τα DAMPs επάγουν τη μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στην ανοσολογική απάντηση¹⁶³.

Όσον αφορά τώρα τους μεσολαβητές της σήψης, οι κυτταροκίνες TNF-α και IL-1β, οι οποίες παράγονται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και από τα CD4+ T λεμφοκύτταρα, επάγουν την απελευθέρωση διαφόρων δευτερευόντων μεσολαβητών ενισχύοντας τη φλεγμονή. Ειδικότερα, τα μακροφάγα απελευθερώνουν κυτταροκίνες όπως οι IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF και MIF (migration inhibitory factor). Η κλινική δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, Ιντερλευκίνη-1β, IL-6, IL-8, IFNγ) εκδηλώνεται με πυρετό, ταχυκαρδία, λευκοκυττάρωση, μείωση αγγειακού τόνου, οίδημα τρίτου χώρου, υπόταση και απελευθέρωση πρωτεϊνών οξείας φάσης.

Άλλοι γνωστοί μεσολαβητές είναι οι χημειοκίνες (IL-8, MIP:macrophage inflammatory protein, MCP:monocyte chemoattractant protein), οι μεσολαβητές λιπιδίων (προσταγλαντίνες, λευκοτριένια) και οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (NO)¹⁶⁶. Η δράση τους έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του αγγειακού ενδοθηλίου, τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης.

Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες προάγουν την αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών και μονοπύρηνων κυττάρων, η οποία προκαλεί την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού.

Επιπλέον, παρατηρείται μειωμένη δραστικότητα των αντιπηκτικών μηχανισμών και μειωμένη ινωδόλυση. Η ταυτόχρονη ενεργοποίηση της πήξης και αναστολή των αντιπηκτικών μηχανισμών οδηγεί σε μικροαγγειακή θρόμβωση, ιστική υποξία και ισχαιμική βλάβη των οργάνων¹⁶⁵.

Τέλος η σήψη αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα ενεργοποίησης και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Διάφορα ερεθίσματα όπως πρωτεΐνες βακτηριακού τοιχώματος, κυτταροκίνες, χημειοκίνες, ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρρηνα και αιμοπετάλια μπορούν να ενεργοποιήσουν το ενδοθήλιο με αποτέλεσμα δομικές και λειτουργικές μεταβολές. Πράγματι, η σήψη χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενδοθηλιακή παραγωγή NO και το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο αποκτά προπηκτικές και προπροσκολλητικές ιδιότητες. Η γενικευμένη προσκόλληση στο αγγειακό τοίχωμα οδηγεί στην ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρρηνων και στην απελευθέρωση κυτταροτοξικών ουσιών, προϊόντα ικανά να βλάψουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τον περιβάλλοντα ιστό. Η ενδοθηλιακή κυτταρική βλάβη προκαλεί τριχοειδική διαρροή, μετατόπιση υγρού στον εξωκυττάριο χώρο, προκαλώντας οίδημα¹⁷⁸.

2.4.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Στη σήψη συμβαίνουν σημαντικές μεταβολές στο μεταβολισμό (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Διαταραχές του μεταβολισμού στη σήψη

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ	ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ
Υπεργλυκαιμία (μειωμένη περιφερική κατανάλωση γλυκόζης)	Αύξηση λιπόλυσης
Σπάνια υπογλυκαιμία	Αύξηση ελεύθερων λιπαρών οξέων
Αύξηση αναγκών σε ινσουλίνη	Αύξηση VLDL / Μείωση HDL
ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΩΝ
Πρωτεόλυση μυών	Μείωση κυτταρικής κατανάλωσης οξυγόνου
Αύξηση πρωτεϊνών οξειάς φάσης	Κυτταροπαθητική υποξία
ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ	Μειωμένη σύνθεση ATP
Αερόβια γλυκόλυση Αναερόβιος μεταβολισμός	Διαταραχή κυτταροπλασματικών και μιτοχονδριακών δυναμικών οξειδοαναγωγής

Φυσιολογικά σε κάθε οργανισμό υπάρχει μια απόλυτη ισορροπία μεταξύ του αναβολισμού και του καταβολισμού. Μεταβολικά η ενέργεια στον οργανισμό παρέχεται από τα τρία βασικά μακροθρεπτικά συστατικά, τη γλυκόζη, τα αμινοξέα και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Ενώ η γλυκόζη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αποθηκεύονται στο σώμα και χρησιμεύουν σαν άμεσες πηγές ενέργειας, τα αμινοξέα έχουν λειτουργικό ρόλο και αποτελούν το δομικό συστατικό σκελετικών μυών, πεπτιδίων και πρωτεϊνών.

Σε περιόδους ηρεμίας τα επίπεδα της γλυκόζης εξασφαλίζονται από την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ενώ τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αποτελούν το κύριο μεταβολικό υπόστρωμα. Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης στηρίζεται κυρίως στη διάσπαση του γλυκογόνου και στην επανασύνθεση γλυκόζης από υδατάνθρακες, γαλακτικό και γλυκερόλη και πολύ λιγότερο σε νεογλυκογέννεση.

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στη σήψη αφορούν όλα τα μεταβολικά μονοπάτια. Θεωρείται δε ως μία επίκτητη νόσος του ενδιάμεσου μεταβολισμού¹⁷⁴ που χαρακτηρίζεται από μείωση του αναβολισμού και αύξηση του καταβολισμού με στόχο την προσφορά θρεπτικών συστατικών και ενέργειας στον οργανισμό ώστε να εξασφαλίσει τις βασικές λειτουργίες του.

Η κύρια μεταβολική διαταραχή που σχετίζεται με την απάντηση στο στρεσογόνο παράγοντα είναι η απώλεια της ευαισθησίας των οργάνων/ιστών στην ινσουλίνη, δηλαδή η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη(Εικόνα 16).



Εικόνα16: Κύριες ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές στη σήψη

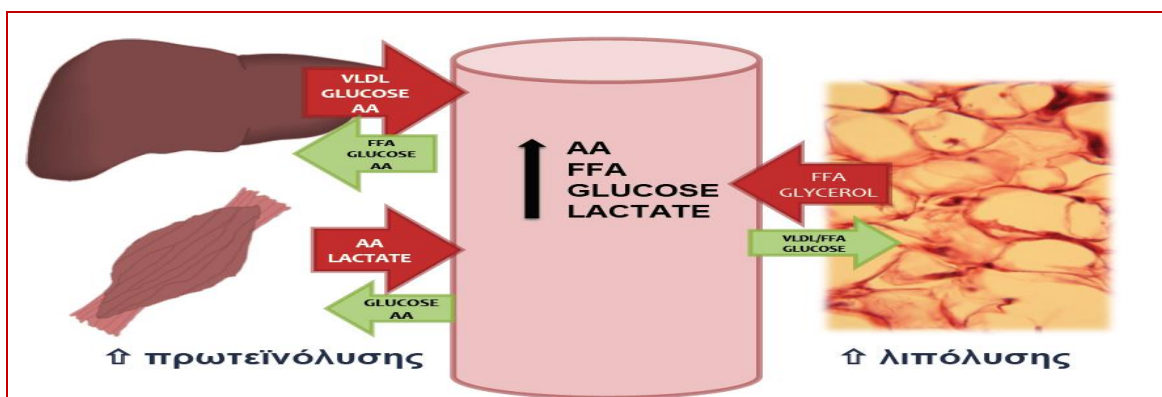
Στη σήψη η παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη περιλαμβάνει πολύπλοκους μηχανισμούς. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι παρατηρούμενες ενδοκρινικές μεταβολές, καθώς

λόγω του stress αυξάνονται ή αλλάζουν εκκριτικό προφίλ ορμόνες που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης, όπως η κορτιζόλη, η γλυκαγόνη, η αυξητική ορμόνη και οι κατεχολαμίνες.

Εξαιτίας της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη διαταράσσεται και ο μεταβολικός ρόλος του ήπατος, αυξάνεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αρχικά μέσω της αυξημένης γλυκογονόλυσης και αργότερα μέσω της αυξημένης νεογλυκογένεσης. Έτσι, η υπεργλυκαιμία, η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και η αντίσταση στην ινσουλίνη απαντώνται συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ακόμα και σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαίτερα σε όσους έχουν σήψη ή σηπτική καταπληξία. Είναι αποδεδειγμένο ότι μη διαβητικοί ασθενείς που παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία έχουν και αυξημένη θνητότητα¹⁷⁶. Αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρείται σε γνωστούς διαβητικούς που νοσηλεύονται και εμφανίζουν υπεργλυκαιμία¹⁷⁵.

Όσον αφορά στα επίπεδα της ινσουλίνης, αρχικά παρατηρείται μείωσή τους που θεωρείται ότι οφείλεται σε αυξημένη κάθαρσή της και όχι σε μείωση της παραγωγής της. Στην παρατεινόμενη φάση καταργείται σταδιακά η έκκριση ινσουλίνης και μειώνεται η δράση της. Η χορήγηση ινσουλίνης σε εγκαυματίες φάνηκε να ευνοεί την πρωτεϊνοσύνθεση¹⁷⁷. Οι Van den Beghe και συνεργάτες έδειξαν ότι η εντατική χορήγηση ινσουλίνης σε χειρουργημένους ασθενείς, νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ βελτίωσε την επιβίωσή τους¹⁷⁸.

Μία άλλη, επίσης σημαντική διαταραχή που παρατηρείται σε σηπτικούς ασθενείς είναι η αδυναμία να χρησιμοποιηθούν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ως μεταβολικό υπόστρωμα. Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη των περιφερικών ιστών έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη λιπόλυση και πρωτεόλυση και την αυξημένη παροχή αμινοξέων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία (Εικόνα 17).



Εικόνα 17: Διαταραχές των λιπιδίων και των πρωτεϊνών στη σήψη

Επίσης σημαντική μεταβολική διαταραχή είναι η αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων¹⁷⁹⁻¹⁸¹ και η ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας που χαρακτηρίζεται από υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλά επίπεδα HDL και υψηλά επίπεδα LDL¹⁸². Όσον αφορά στους μηχανισμούς αύξησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, φαίνεται ότι εμπλέκονται τόσο η αυξημένη ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, όσο και η αυξημένη αντίσταση του λιπώδους ιστού στη δράση της ινσουλίνης. Η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία συνδυάζεται με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Τα αυξημένα λιπαρά οξέα κατευθύνονται στο ήπαρ όπου αυξάνεται η πρόσληψή τους μαζί με τη γλυκόζη.

Τέλος είναι ενδιαφέρον ότι οι παρατηρούμενες διαταραχές του μεταβολισμού στους βαρέως πάσχοντες έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με το γνωστό μεταβολικό σύνδρομο που απαντάται σε σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού αναπτυγμένων χωρών (Πίνακας 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Ομοιοτητες μεταβολικών διαταραχών σε βαρέως πάσχοντες με μεταβολικό σύνδρομο

Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία
Διαταραχή του υποθάλαμο-υποφυσιακού και του γοναδικού άξονα
Φλεγμονώδης απάντηση (αύξηση IL-6, CRP)
Μείωση των επιπέδων αδιπνονεκτίνης αντίστροφη συσχέτιση με τα επίπεδα CRP28
Διαταραχή του περιφερικού μεταβολισμού της κορτιζόλης με αύξηση της δραστηριότητας της 11-β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης (αύξηση του λόγου κορτιζόλης-κορτιζόνης) ²⁹ αντίστοιχα με ό,τι συμβαίνει στο μεταβολικό σύνδρομο ³⁰

2.4.4 ΣΥΜΕΤΟΧΗ ΟΡΓΑΝΩΝ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Η σήψη χαρακτηρίζεται από ένα πολύπλοκο συνδυασμό καρδιαγγειακών διαταραχών, όπως περιφερική αγγειοδιαστολή, υποογκαιμία, σηπτική μυοκαρδιοπάθεια και διαταραχές της μικροαγγειακής κυκλοφορίας. Σε ασθενείς με σηπτικό σοκ, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις είναι χαμηλές, η συσταλτικότητα και το κλάσμα εξώθησης είναι μειωμένα. Παρότι οι περισσότεροι σηπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν υπερδυναμική κυκλοφορία με υψηλή καρδιακή παροχή, ένα ποσοστό ασθενών μπορεί να έχει υποδυναμική κυκλοφορία με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και υποκινησία της αριστερής κοιλίας¹⁶⁷.

Επιπλέον, η σήψη αποτελεί την πιο συχνή αιτία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)¹⁶⁷, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι μία σοβαρή επιπλοκή σε

ασθενείς με σήψη και με υψηλό ποσοστό θνητότητας, ενώ η συμμετοχή του γαστρεντερικού συστήματος εκδηλώνεται με γαστρικό έλκος λόγω stress, διάχυτη βλάβη του βλεννογόνου με αύξηση της εντερικής διαπερατότητας, ενδοηπατική χολόσταση και παραλυτικό ειλεό¹⁸⁴. Η σηπτική εγκεφαλοπάθεια και η σηπτική πολυνευρο/μυοπάθεια αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις του νευρομυϊκού συστήματος σε ασθενείς με σήψη^{167,185}. Όσον αφορά το σύστημα της πήξης, οι διαταραχές στην ισορροπία των προπηκτικών και ινωδολυτικών παραγόντων οδηγούν σε μια κατάσταση, η οποία κλινικά ονομάζεται διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC). Η DIC διαγιγνώσκεται όταν υπάρχει μια κατάσταση που οδηγεί σε εκτεταμένη βλάβη του ενδοθηλίου της μικροκυκλοφορίας και συνοδεύεται από ενεργοποίηση μηχανισμού πήξης και από υπερκατανάλωση παραγόντων πήξης^{168,186}. Τέλος, κάποιοι από τους ασθενείς με σήψη θα αναπτύξουν το σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (MODS), κύρια αιτία θνητότητας στη Μ.Ε.Θ.^{139,154,187}. Η παθογένεση του συνδρόμου είναι πολύπλοκη και όχι πλήρως κατανοητή. Συνοπτικά, θεωρείται ότι η μικροαγγειακή θρόμβωση οδηγεί σε ιστική υποξία, η γενικευμένη φλεγμονή προκαλεί λύση του ενδοθηλιακού φραγμού και κυτταρική απόπτωση και η χρησιμοποίηση του οξυγόνου, σε κυτταρικό επίπεδο, είναι μειωμένη εξαιτίας της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας από το οξειδωτικό stress. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η δυσλειτουργία του οργάνου^{162,167,169}. Συνήθως, οι ασθενείς αναπτύσσουν αρχικά μια απλή βλάβη οργάνων και στη συνέχεια, αν η νόσος παραμείνει ανεξέλεγκτη, αναπτύσσουν δυσλειτουργία/ανεπάρκεια και των άλλων συστημάτων. Εξαιτίας της υψηλής θνητότητας του συνδρόμου, οι πιο πρόσφατες μελέτες προσανατολίζονται στον προσδιορισμό κλινικών φαινοτύπων, προκειμένου να κατευθυνθεί η έρευνα και να εξατομικευτεί η θεραπεία¹⁸⁸.

2.4.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές του Survival Sepsis Campaign, η θεραπευτική προσέγγιση της σοβαρής σήψης και σηπτικής καταπληξίας ακολουθεί έναν αλγόριθμο διαχείρισης που πρέπει να επιτευχθεί μέσα σε 6 ώρες από την είσοδο του ασθενούς στο Νοσοκομείο (Πρώιμη στοχευμένη θεραπεία: Early Goal-Directed Therapy, EGDТ) και μετά ακολουθεί η διαχείριση του ασθενούς στη Μ.Ε.Θ.¹³¹.

Οι θεραπευτικές προτεραιότητες στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία αφορούν την πρώιμη έναρξη υποστηρικτικής φροντίδας και την εντόπιση και

αντιμετώπιση της λοίμωξης^{131,189}. Η αρχική αναζωογόνηση έχει ως στόχο την αποκατάσταση της υπότασης και της υποοξυγοναιμίας. Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών ή και αγγειοσυσπαστικών με στόχο την βελτίωση της αιμάτωσης των ιστών, χορήγηση οξυγόνου και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και πρώιμη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής εντός της πρώτης ώρας.

Κλινικά σημεία μειωμένης ιστικής άρδευσης αποτελούν τα ακόλουθα^{132,190}:

- ❖ Η υπόταση (Συστολική Αρτηριακή Πίεση <90 mmHg, Μέση Αρτηριακή Πίεση <70 mmHg, μείωση Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης > 40 mmHg)
- ❖ Το ψυχρό δέρμα
- ❖ Η αύξηση του γαλακτικού οξέος
- ❖ Η ταχυκαρδία > 90 bpm
- ❖ Το μειωμένο επίπεδο συνειδήσεως
- ❖ Η ανησυχία
- ❖ Η ολιγουρία/ανουρία

Παρότι η διόρθωση της υποογκαϊμίας¹⁹¹⁻¹⁹³ βασίζεται στη γρήγορη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, η ακριβής ποσότητα και ο τύπος των υγρών¹⁹³⁻¹⁹⁵, ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως νοραδρεναλίνη ως πρώτη επιλογή, αδρεναλίνη/βαζοπρεσίνη ως επιπρόσθετο αγγειοσυσπαστικό σε ασθενείς με ανθεκτική υπόταση παρά την επαρκή αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και ο ακριβής τρόπος αιμοδυναμικής παρακολούθησης εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο συζήτησης, παρά τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες^{131,196}. Πρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι η χορήγηση ινότροπων όπως δοβουταμίνη, όπου κρίνεται απαραίτητη, και η συντηρητική χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών με στόχο τιμή Hb > 7 gr/dl^{131,197}.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η αρχική αναζωογόνηση προτείνεται η παρακολούθηση των ακόλουθων μεταβλητών:

- ❖ Μέση Αρτηριακή Πίεση (ΜΑΠ) ≥65 mmHg
- ❖ Ωριαία διούρηση ≥0.5 ml / kg / ώρα.

- ❖ Στατική ή δυναμική παρακολούθηση της ανταπόκρισης χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών. Μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP: 8 έως 12 mmHg) ή της διακύμανσης πίεσης παλμού.
- ❖ Κορεσμός του κεντρικού φλεβικού αίματος - ScvO₂ (άνω κοίλη φλέβα) ≥70 % ή κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος - SvO₂ (πνευμονική αρτηρία) ≥65 %¹⁸⁹

Επιπλέον, προτείνεται σε ασθενείς με αύξηση του γαλακτικού οξέος, η ομαλοποίηση της τιμής του μέσα στις 6 ώρες από την αρχική αύξηση. Η κάθαρση του γαλακτικού οξέος, κατά τη διάρκεια της ανάνηψης, έχει αξιολογηθεί ως δείκτης αποτελεσματικής αναζωογόνησης^{198,199}.

Η κυριότερη θεραπευτική παρέμβαση όμως αφορά την έγκαιρη αναγνώριση και την αντιμετώπιση της λοίμωξης^{200,201} καθώς, σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, ο χρόνος για την έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας. Η πιθανότητα επιβίωσης μειώνεται κατά 7,6% για κάθε ώρα καθυστέρησης. Η ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να αρχίζει εντός της πρώτης ώρας από την αναγνώριση της καταπληξίας, μετά από τη λήψη καλλιιεργειών. Η επιλογή της αγωγής βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς. Το είδος των εμπειρικά χορηγούμενων αντιμικροβιακών θα πρέπει να καθορίζεται από την επιδημιολογία της αντοχής στη κοινότητα, ενώ επί νοσοκομειακής σήψης είναι απαραίτητη η κάλυψη για λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα²⁰²⁻²⁰⁷. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 7 έως 10 ημέρες, με εξαίρεση ασθενείς με αργή κλινική ανταπόκριση, ανοσοανεπαρκείς και ουδετεροπενικούς ασθενείς, στους οποίους η αγωγή συνεχίζεται έως την επίλυση της ουδετεροπενίας και την ολοκλήρωση της θεραπείας²⁰⁸.

Η προσοχή κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη Μ.Ε.Θ. μετά τις πρώτες 6 ώρες, επικεντρώνεται στην παρακολούθηση και υποστήριξη των συστημάτων, στην αποφυγή επιπλοκών και στη σταδιακή αποκλιμάκωση της φροντίδας, όπου είναι εφικτό.

- ❖ Συνιστάται εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS
- ❖ Προτείνεται έναρξη σίτισης
- ❖ Έλεγχος της υπεργλυκαιμίας με στόχο Glu ≤ 180 mg/dL
- ❖ Χορήγηση προφυλακτικής αγωγής για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους)

- ❖ Χορήγηση προφυλακτικής αγωγής για τα έλκη λόγω stress (H2 ανταγωνιστές ή PPIs).
- ❖ Η μόνη ανοσοτροποποιητική θεραπεία που προτείνεται είναι χορήγηση υδροκορτιζόνης (200 έως 300 mg ανά ημέρα για 7 ημέρες ή μέχρι τη διακοπή της αγγειοσυσπαστικής υποστήριξης) σε ασθενείς με ανθεκτική σηπτική καταπληξία¹³¹.

Η EGDT ενσωματώθηκε στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες της σήψης (Surviving Sepsis Campaign) και αποτελεί ένα πλάνο διαχείρισης του σηπτικού ασθενούς.

Η θεραπευτική προσέγγιση σύμφωνα με την EGDT απαιτεί:

- ❖ έγκαιρη ανίχνευση του σήψης,
- ❖ άμεση χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής
- ❖ επεμβατική παρακολούθηση του ασθενούς προκειμένου να καθοδηγηθεί η αναζωογόνησή του

Ωστόσο, τρεις πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες αξιολόγησής της (ProCESS, ARISE, ProMISe) και μια μετα-ανάλυση²⁰⁹ δεν κατάφεραν να αποδείξουν την ανωτερότητά της σε σχέση με τη «συνηθισμένη» παρεχόμενη φροντίδα στον σηπτικό ασθενή^{209,210}. Ίσως, γιατί η συνηθισμένη παρεχόμενη φροντίδα ήδη περιλαμβάνει τους στόχους της πρώιμης διαχείρισης, δείχνοντας την ήδη ευρεία εφαρμογή των προηγούμενων οδηγιών του Surviving Sepsis Campaign²¹¹⁻²¹². Παραμένει, όμως, αδιαμφισβήτητο ότι η πρώιμη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής και η πρώιμη αναζωογόνηση, χαρακτηριστικά τόσο των τριών πρόσφατων μελετών, όσο και της αρχικής του Rivers¹⁹³, αποτελούν τη βάση για τη θεραπεία του σηπτικού ασθενούς^{213,214}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

3.1 ΟΙ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΣΤΟ ΧΩΡΟ ΤΩΝ ΜΕΘ

Η θνησιμότητα των ασθενών που εισάγονται για νοσηλεία σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας είναι πολύ υψηλότερη από αυτή των ασθενών που νοσηλεύονται σε άλλα νοσοκομειακά τμήματα. Παρόλο που δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός για τη βαρύτητα της νόσου, είναι κοινή διαπίστωση ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με το ίδιο νόσημα και ότι ένα μεγάλο μέρος αυτής της διαφοράς ευθύνεται στη βαρύτητα του νοσήματος.²¹⁵

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

Η εφαρμογή των κλιμάκων μέτρησης βαρύτητας της νόσου στηρίζεται σε δύο βασικές αρχές: α) τα μετρούμενα αποτελέσματα πρέπει να έχουν κλινική σημασία, και β) οι προγνωστικές κλίμακες βαρύτητας της νόσου πρέπει να είναι εύκολες στην εφαρμογή τους, αξιόπιστες και να μην επηρεάζονται από τις εκάστοτε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Διάφοροι παράγοντες έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας, όπως η αύξηση της ηλικίας, η σοβαρότητα της νόσου, οι συνοσηρότητες, και επείγοντα περιστατικά που απαιτούν ταχύτατη εισαγωγή σε ΜΕΘ²¹⁶.

Πριν τη δεκαετία του 1980, δεν υπήρχαν τέτοιου είδους συστήματα αξιολόγησης στις ΜΕΘ. Κλινικοί ερευνητές και εντατικολόγοι είχαν επιδοθεί στην ανάπτυξη διαφόρων συστημάτων αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ²¹⁷. Η χρήση των συστημάτων αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου ασθενών ΜΕΘ στοχεύει στον ακριβή προσδιορισμό της βαρύτητας του ασθενούς μέσα από την καταγραφή φυσιολογικών παραμέτρων, στον έλεγχο και στη διασφάλιση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας υγείας, στην υποβοήθηση της δημιουργίας κλινικών πρωτοκόλλων και στην υποστήριξη της κρίσης του θεράποντα ιατρού κατά τη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων²¹⁸.

3.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Υπάρχουν πολλά συστήματα αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου και πρόγνωσης της πιθανότητας θανάτου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Τα συστήματα αυτά ταξινομούνται στις εξής παρακάτω κατηγορίες:²¹⁸

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

Σταθμισμένη θεραπευτική κλίμακα αξιολόγησης: βασίζονται στο ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς απαιτούν πολυπλοκότερες παρεμβάσεις, σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από λιγότερο σοβαρές καταστάσεις (π.χ. TISS-Therapeutic Intervention Scoring System).

Ειδική κλίμακα αξιολόγησης οργάνων: Η βάση τους στηρίζεται στη βαρύτητα της κατάστασης του ασθενούς και στα οργανικά συστήματα που θα συμπεριληφθούν στην αξιολόγηση (π.χ. SOFA-Sequential Organ Failure Assessment, MODS-Multiple Organ Dysfunction Score).

Κλίμακα φυσιολογικής αξιολόγησης: βασίζονται στο βαθμό της διαταραχής φυσιολογικών μεταβλητών, (π.χ. APACHE-Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS- Simplified Acute Physiology Score, MPM-Mortality Prediction Model).

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

Ειδική κλίμακα αξιολόγησης κατά νόσο: τα συστήματα αυτά αξιολογούν με βάση τα ειδικά χαρακτηριστικά κάθε νόσου (π.χ. τα κριτήρια Ranson, Model For End-Stage Liver Disease -MELD).

Τα συστήματα SOFA, APACHE II και MODS χρησιμοποιούνται καθημερινή στις ΜΕΘ βαθμολογώντας όχι μόνο ασθενείς με σήψη, αλλά και πολυτραυματίες ή καρδιοχειρουργημένους ασθενείς.^{219,220}

Ένα νέο σχετικά σύστημα, το IPS (Infection Probability Score) ανακοινώθηκε το 2003 και πιθανολογεί την εμφάνιση λοίμωξης στους ασθενείς της ΜΕΘ. Η έγκαιρη διάγνωση οδηγεί σε πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση²²¹.

3.3 ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ APACHE

Οι Knaus et al. ανέπτυξαν το πρώτο σύστημα αξιολόγησης που βασίζεται σε παραμέτρους φυσιολογίας και στοχεύει στην ποσοτικοποίηση της βαρύτητας της νόσου. Το πρωτότυπο αυτό σύστημα ονομάστηκε “Σύστημα Εκτίμησης Οξειών Διαταραχών της Φυσιολογίας και Χρόνιας Κατάστασης Υγείας” (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE)²²².

Ήταν πολύπλοκο στον υπολογισμό του, με αποτέλεσμα να οδηγήσει στην ανάπτυξη δύο νέων πιο απλοποιημένων συστημάτων: του Απλοποιημένου Συστήματος Εκτίμησης Οξειών Διαταραχών της Φυσιολογίας (Simplified Acute Physiology Score, SAPS)²²³ και του συστήματος APACHE II²²⁴.

Τα δύο νέα αυτά συστήματα αναθεωρήθηκαν στη συνέχεια σε SAPS II²²⁵, και APACHE III²²⁶. Τόσο το σύστημα APACHE όσο και το σύστημα SAPS παρέχουν τη δυνατότητα υπολογισμού μιας πιθανότητας ενδονοσοκομειακού θανάτου για τους ασθενείς ΜΕΘ.

Τα συστήματα αυτά εκτιμούν την πιθανότητα θανάτου για ένα συγκεκριμένο ασθενή με μια δεδομένη κλινική κατάσταση που ορίζεται από τις τιμές συγκεκριμένων μεταβλητών²²⁵.

3.4 ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ APACHE II

Το αρχικό σύστημα εκτίμησης της βαρύτητας APACHE αναβαθμίστηκε και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1985 ως APACHE II από τους William Knaus et al. μειώνοντας τον αριθμό των φυσιολογικών μεταβλητών και συμπεριλαμβάνοντας την ηλικία ως νέα συνιστώσα. Αποτελεί βελτιωμένη έκδοση του APS (Acute Physiology Score) και είναι το συχνότερο χρησιμοποιούμενο σύστημα στις ΜΕΘ²²⁴.

Στο σύστημα αυτό, η εκτίμηση της βαρύτητας στηρίζεται στις τρεις παρακάτω συνιστώσες:

- ❖ Οξεία φυσιολογία (APS-Acute Physiology Score) κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ
- ❖ Ηλικία

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

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

Ως συνέχεια του ευρέως χρησιμοποιούμενου, είναι το σύστημα APACHE III²²⁶ το οποίο όμως διαφοροποιείται στους παρακάτω τομείς:

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

3.5 ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ SOFA

Η ανάγκη να βρεθεί ένα απλό και αντικειμενικό σύστημα που να ελέγχει το βαθμό της δυσλειτουργίας των οργάνων με την πάροδο του χρόνου και να αξιολογεί τη νοσηρότητα των σηπτικών ασθενών ΜΕΘ²²⁹, οδήγησε την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας (ESICM) να οργανώσει μια συνάντηση ειδικών στο Παρίσι το Δεκέμβριο του 1994 με στόχο τη δημιουργία ενός συστήματος αξιολόγησης βαρύτητας. Έτσι προέκυψε το SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment)²³⁰, που αργότερα ονομάστηκε Sequential Organ Failure Assessment²³¹.

Το σύστημα αυτό αξιολογεί ουσιαστικά έξι βασικά συστήματα οργάνων: αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, ηπατικό, νεφρικό, πήξης (αιμοπετάλια) και νευρικό. Περιλαμβάνει διαφορετικές μεταβλητές και παραμέτρους σε κάθε οργανικό σύστημα και η βαθμολογία που δίνεται σε κάθε σύστημα χωριστά, κυμαίνεται από 0 έως 4. Στο τέλος, προστίθενται συνολικά τα αποτελέσματα της βαθμολογίας κάθε οργανικού συστήματος για τον

υπολογισμό του συστήματος SOFA και το ανώτατο όριο είναι το 24. Η βαθμολογία αυξάνει όσο επιδεινώνεται η λειτουργία κάθε οργανικού συστήματος^{229,230}.

Οι Vincent et al. εφάρμοσαν πρώτοι το σύστημα SOFA σε 1643 ασθενείς με πρώιμη σήψη. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι η κλίμακα SOFA παρουσίασε ισχυρό συσχετισμό με τη θνησιμότητα των ασθενών²³⁰. Για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα, οι ίδιοι ερευνητές ξεκίνησαν εκ νέου προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε 40 ΜΕΘ από 16 χώρες. Το σύστημα αυτό, απέδειξε ότι μπορεί να είναι απλό, αλλά περιγράφει με ακρίβεια την οργανική δυσλειτουργία, η οποία συνδέεται στενά με τη θνησιμότητα σηπτικών ασθενών²²⁹.

Σχετικά νέες μελέτες για την κλίμακα SOFA έδειξαν πως τα αποτελέσματα της ήταν σε θέση να προβλέψουν με αρκετά καλή ακρίβεια την έκβαση ασθενών με SIRS και με σοβαρή σήψη. Επίσης, οι ικανότητες αυτού του συστήματος περιλαμβάνουν την παρακολούθηση όλης της κλινικής πορείας, τη θετική συμβολή που παρέχει στο χώρο των ΜΕΘ, τη σωστή εκτίμηση της δυσλειτουργίας οργάνων και την πιθανή πρόβλεψη της θνησιμότητας^{219,232,233}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV: ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

4.1 Εισαγωγή

Οι μεταγγίσεις αίματος είναι αρκετά συχνές στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς και έχει υπολογιστεί ότι περίπου το 40 % των ασθενών που εισάγονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας θα μεταγγιστούν τουλάχιστον μία φορά, κάτι που αντιστοιχεί περίπου στο 8-10 % του συνόλου των μεταγγίσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο²³⁴. Απ' αυτό το ποσοστό, η πλειονότητα των μεταγγίσεων αφορά ασθενείς με αναιμία και μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενείς με αιμορραγία²³⁵. Στόχος της μετάγγισης αίματος ή συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η αύξηση της προσφοράς οξυγόνου και η εξασφάλιση της ιστικής οξυγόνωσης. Αν και η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης (Hb) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσφορά O₂ στους ιστούς, η τιμή της Hb δεν είναι ο μοναδικός οδηγός για τη μετάγγιση αίματος. Η απόφαση για τις μεταγγίσεις πρέπει να βασιστεί στην προσεκτική στάθμιση της σχέσης οφέλους–κόστους από τη χορήγηση ενός ξένου ιστού του αλλογενούς αίματος. Σήμερα, είναι σαφές ότι η μετάγγιση αίματος, εκτός από τον κίνδυνο μετάδοσης πολύ σοβαρών λοιμώξεων, συσχετίζεται με μια σειρά αρνητικών επιπτώσεων, όπως την ανοσοκαταστολή, τις αλλεργικές και αιμολυτικές αντιδράσεις, την οξεία πνευμονική βλάβη κ.λπ. Από την άλλη πλευρά, από αρκετές μελέτες έχει φανεί πως οι στόχοι της μετάγγισης αίματος δεν μπορεί να είναι η επίτευξη φυσιολογικών τιμών Hb, αλλά τιμών ανεκτών και βέλτιστων για την κατάσταση του ασθενή. Στην απόφασή μας για τη μετάγγιση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο ρυθμός της απώλειας αίματος σε οξεία αιμορραγία, αλλά και η τιμή της Hb σε αναιμία χρόνιας νόσου.

4.2. Αναιμία βαρέως πασχόντων

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας εμφανίζουν συχνά αναιμία, η οποία είτε προϋπάρχει της εισαγωγής τους είτε, το συνηθέστερο, εκδηλώνεται κατά τη νοσηλεία τους. Χαρακτηριστικά είναι τα ευρήματα από μια μελέτη στις ΗΠΑ που έδειξε ότι το 28 % από ένα σύνολο 19.009 ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ είχε Hb εισόδου μικρότερη του 12 g/dl, ενώ στο τέλος της πρώτης εβδομάδας νοσηλείας το

ποσοστό ξεπερνά το 80 %²³⁶. Η ύπαρξη αναιμίας με τιμές Hb < 9 g/dl έχει συνδεθεί με αυξημένη νοσηρό-τητα και παράταση του χρόνου νοσηλείας²³⁵.

Η εμφάνιση αναιμίας στους βαρέως πάσχοντες είναι, συνήθως, πολυπαραγοντική και σχετίζεται με τη νόσο του ασθενή, τις συνοσηρότητες, τις ιατροφαρμακευτικές παρεμβάσεις και τη θρέψη του ασθενή (Πίνακας 4). Έτσι, σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να προϋπάρχουν σιδηροπενική αναιμία ή αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος, βιταμίνης B12, αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ., μεσογειακή αναιμία) ή αναιμία χρόνιας νόσου σε ασθενείς με νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, αυτοάνοσα νοσήματα, νεοπλασίες κ.ά., αλλά και πρόσφατη ή ενεργός απώλεια αίματος, φαρμακευτική αγωγή (π.χ., αντιθρομβωτικά, αντιψυχωσικά, χλωραμφαινικόλη κ.ά.), αιμόλυση κ.ά. Επίσης, οι καταστάσεις που σχετίζονται με την παρούσα νόσο μπορεί να προκαλέσουν ανεπαρκή αιμοποίηση, καταστολή του μυελού (π.χ., σήψη) ή καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ακόμη, η μακρο-χρόνια νοσηλεία στη ΜΕΘ και η υποθρεψία του ασθενή μπορεί να οδηγήσουν σε ένδεια σιδήρου και φυλλικού οξέος με επακόλουθη αναιμία. Τέλος, ένας παράγοντας που υποεκτιμάται είναι η μεγάλη απώλεια αίματος από αιμοληψίες ή άλλες ιατρικές πράξεις, αφού έχει υπολογιστεί ότι μπορεί να φτάσει ακόμη και τα 40 ml αίματος ημερησίως²³³.

Στη διαγνωστική προσέγγιση ασθενή με αναιμία πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό με έμφαση στην ανεύρεση πρόσφατης αιμορραγίας ή αιμόλυσης και καταστάσεων που προδιαθέτουν σε αναιμία, και στην εξακρίβωση, αν είναι δυνατόν, του χρόνου έναρξης της αναιμίας. Στη συνέχεια, ακολουθεί ο εργαστηριακός έλεγχος της αναιμίας, με μέτρηση σιδήρου, φερριτίνης, σιδηροδεσμευτικής ικανότητας, τιμών B12, φυλλικού οξέος και μικροσκοπική εξέταση περιφερικού αίματος σε πλακάκι. Το μυελόγραμμα επιφυλάσσεται ως τελευταίο διαγνωστικό βήμα.

Η θεραπεία ασθενών με αναιμία έχει ως στόχο την πρόληψη των αρνητικών επιπτώσεων της αναιμίας. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει, ανάλογα με την αιτία, τη χορήγηση Fe, B12, φυλλικού οξέος ή ερυθροποιητίνης (αναιμία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια), την αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (π.χ., σήψη), τον περιορισμό της ποσότητας αίματος των φλεβοκεντήσεων και, τελικά, τη μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η απόφαση για μετάγγιση εξατομικεύεται, καθώς δεν υπάρχουν διαγνωστικές δοκιμασίες οι οποίες να υπολογίζουν με ακρίβεια τη μικροκυκλοφορία και την πρόσληψη οξυγόνου από τους ιστούς, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα δυνατό να

προβλεφθεί ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη μετάγγιση²³⁶. Παρ' όλα αυτά, σήμερα υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές βασισμένες σε επιδημιολογικές μελέτες, με στόχο να βοηθήσουν στη σωστή χρήση των μεταγγίσεων.

Πίνακα 4: Αίτια αναιμίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Αίτια	Μηχανισμός
Απώλεια αίματος	Τραύμα/χειρουργείο Σιδηροπενική αναιμία από χρόνια απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό ή άλλο σύστημα
Ιατρογενής	Φλεβοκεντήσεις, τοποθετήσεις γραμμών και επιπλοκές τους
Σήψη/φλεγμονή	Αναστολή της ερυθροποίησης, ελάττωση του χρόνου ημίσειας ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, διαταραχή της αξιοποίησης του σιδήρου
Αιμόλυση	Αυτοάνοσης ή μη αυτοάνοσης αιτιολογίας με πιο συ-χνά αίτια: λοιμώξεις, νεοπλάσματα, φάρμακα, αυτοά-νοσα νοσήματα
Νεφρική ανεπάρκεια	
Άλλα αίτια	Φάρμακα, νεοπλάσματα

4.3. Μετάγγιση ολικού αίματος ή συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων

4.3.1. Ασθενείς με αναιμία χωρίς ενεργό αιμορραγία

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι συντηρητικές τακτικές μεταγγίσεων συγκρινόμενες μ' αυ-τές που είχαν ως στόχο υψηλότερα επίπεδα Hb προσέφεραν μεγαλύτερο όφελος στους ασθενείς²³⁹. Με βάση αυτές τις μελέτες, έχουν δημοσιευτεί κατευθυντήριες γραμμές με οδηγίες για την πρακτική των μεταγγίσεων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (βλέπε αλγόριθμο μετάγγισης)²⁴⁰.

Οι συστάσεις για τη μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών ανάλογα με την υποκείμενη νόσο είναι οι ακόλουθες:

- Ασθενείς αιμοδυναμικά σταθεροί: μετάγγιση, αν η τιμή της Hb < 7 g/dl.
- Ασθενείς αιμοδυναμικά σταθεροί χωρίς ενεργό αιμορραγία και με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: μετάγγιση με στόχο τη διατήρηση Hb 8-9 g/dl.
- Ασθενείς με σήψη: < 6 ώρες και εικόνα ιστικής υποξίας (υψηλά γαλακτικά), στόχος Hb 8-10 και > 6 ώρες Hb > 7 g/dl.
- Ασθενείς με εγκεφαλική ισχαιμία ή εγκεφαλικό τραύμα: στόχος Hb 9 g/dl.
- Ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία: στόχος Hb 8-10 g/dl.

4.3.2. Αιμορραγία – οξεία απώλεια αίματος

Η αιμορραγία μπορεί να οφείλεται τόσο σε τραύμα όσο και σε άλλες αιτίες (π.χ., αιμορραγία ανώτερου πεπτικού, ρήξη ανευρύσματος κ.λπ.). Οι στόχοι στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας είναι η εξασφάλιση ικανοποιητικής προσφοράς O₂ με μεταγγίσεις συμπτωκνωμένων ερυθρών (ΣΕ), η αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου και η ανάταξη του shock με συντηρητική χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, καθώς και η πρόληψη και η αποκατάσταση των διαταραχών της πήξης και της αιμοαραίωσης. Παρακάτω θα αναφερθούν περιληπτικά η γενικότερη αντιμετώπιση του τραύματος και οι κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής ομάδας «Advanced Bleeding Care in Trauma Task Force», που ανανεώθηκαν το 2013.

4.3.3. Τραύμα

Μελέτες που συνέκριναν συντηρητικές πρακτικές μεταγγίσεων (Hb στόχος > 7 g/dl) με πιο ελεύθερες (στόχος > 10 g/dl Hb) δεν έδειξαν διαφορά στην επιβίωση, ενώ μάλλον οι συντηρητικές πρακτικές συνοδεύτηκαν από λιγότερες επιπλοκές. Έτσι, ο στόχος των μεταγγίσεων με ΣΕ σε οξεία αιμορραγία είναι η διατήρηση της Hb μεταξύ 7-9 g/dl. Εξαίρεση αποτελούν οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, όπου, μολονότι δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, πολλά κέντρα ακόμη συνιστούν τη διατήρηση της Hb μεταξύ 8-10 g/dl^{241,242}.

Η διαχείριση των ασθενών με μαζική αιμορραγία (massive transfusion) είναι δύσκολη και πολλές οδηγίες βασίζονται σε ασθενείς ενδείξεις. Ως μαζική αιμορραγία ορίζεται η ανάγκη μετάγγισης τουλάχιστον του μισού όγκου αίματος του ασθενή σε 4 ώρες ή του συνόλου, ή και μεγαλύτερου, του όγκου αίματος σε 24 ώρες (ο όγκος αίματος στον ενήλικα είναι περίπου 70 ml/kg ΣΒ).

Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι ιδιαίτερα απαιτητική και προϋποθέτει νοσοκομεία με σοβαρές υποδομές. Η άμεση αιμοδυναμική σταθεροποίηση αρχίζει με τη χορήγηση κρυσταλλοειδών και, δευτερευόντως, κολλοειδών συνθετικών ή αλβουμίνης, με στόχο ανεκτή αρτηριακή πίεση μέχρι να ελεγχθεί η αιμορραγία. Ταυτόχρονα με τη σταθεροποίηση, απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος, PT, aPTT ινωδογόνο, ιονισμένο ασβέστιο και γαλακτικά, και η διασταύρωση 4-6 μονάδων ΣΕ και FFP. Αν η ζωή του ασθενή απειλείται και μέχρι να διασταυρωθεί αίμα, μπορεί να χορηγηθεί αίμα O Rh⁻ ή αίμα της ίδιας ομάδας μ' αυτήν του ασθενή. Η μαζική απώλεια αίματος, η χορήγηση υγρών και οι μεταγγίσεις προκαλούν τη μείωση των παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων είτε από απώλεια-κατανάλωση είτε από αιμοαραίωση.

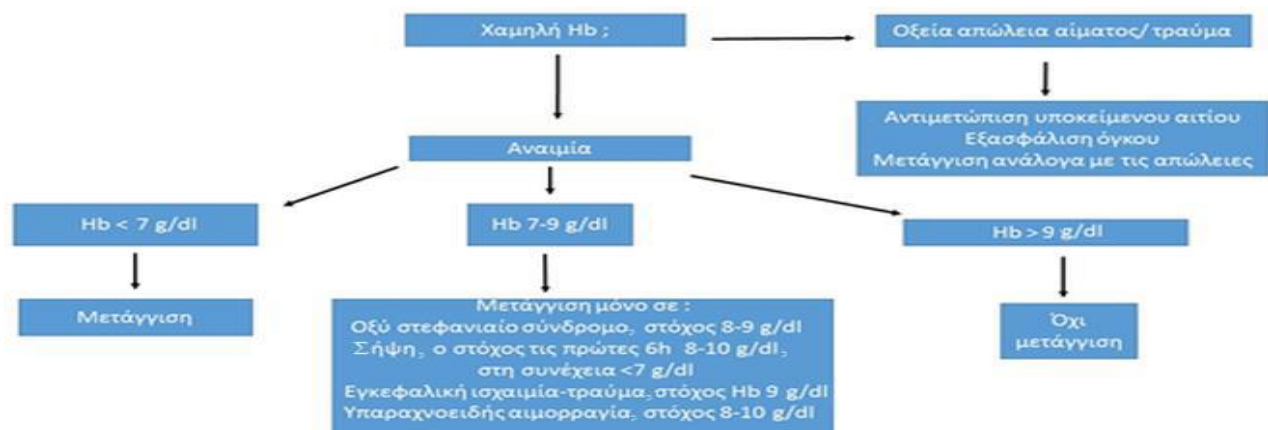
Έτσι, η αντιμετώπιση των ασθενών με ανάγκη μαζικών μεταγγίσεων μπορεί να βασιστεί είτε σε σταθερές αναλογίες 1:1:1 με συμπυκνωμένα ερυθρά (ΣΕ), πλάσμα (FFP) και αιμοπετάλια (ΑΜΠ) ή αναλογία ΣΕ:FFP 2:1, είτε σε χορήγηση ΣΕ και επιλεκτική αναπλήρωση του πηκτικού μηχανισμού με βάση τη μέτρηση των χρόνων πήξης και του ινωδογόνου ή τη θρομβοελαστογραφία. Σ' αυτήν την περίπτωση μπορεί να χρησιμοποιηθούν επιπρόσθετα ινωδογόνο, κρυσταλλοειδές ή συμπύκνωμα προθρομβίνης. Τα συμπυκνώματα προθρομβίνης και το ινωδογόνο κερδίζουν συνεχώς έδαφος, αφού δεν χρειάζονται εξετάσεις συμβατότητας, αποθηκεύονται εύκολα, δεν αυξάνουν τον ενδοαγγειακό όγκο, δεν ενέχουν τον κίνδυνο μετάδοσης νοσημάτων και είναι άμεσα διαθέσιμα. Τα αντινωδολυτικά φάρμακα, όπως το τρανεξαμικό οξύ, μπορεί να χορηγηθούν με αρκετή ασφάλεια και όφελος σε ασθενείς με τραύμα ή μαζική αιμορραγία μη τραυματικής αιτιολογίας, σε δόση 1g εντός 10 λεπτών και 1g σε οκτάωρη έγχυση. Οι στόχοι της αντιμετώπισης της μαζικής αιμορραγίας είναι η διατήρηση των τιμών της Hb > 7 g/dl, των χρόνων PT και aPTT < 1,5 της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, του ινωδογόνου > 1,5-2 g/L και της τιμής των αιμοπεταλίων > 50.000/ml²⁴³.

4.3.4. Μετάγγιση FFP, παραγόντων πήξης, αιμοπεταλίων

Οι ενδείξεις εδώ είναι περισσότερο εξατομικευμένες, αλλά σε γενικές γραμμές η χορήγηση FFP συνιστάται σε ασθενείς με αιμορραγία και παρατεταμένους χρόνους πήξης, λόγω διαταραχής παραγόντων αιμόστασης (π.χ., διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη) σε δόση 12-15 ml/kg (περίπου 4 μονάδες για τον μέσο ενήλικο). Η χορήγηση FFP δεν είναι απαραίτητη σε ηπατοπαθείς με INR < 1,7. Απλές διαγνωστικές/θεραπευτικές παρεμβάσεις στη ΜΕΘ είναι ασφαλείς με INR < 2, χωρίς να χρήζουν μετάγγισης πλάσματος. Επίσης, δεν συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση σε ασθενείς που δεν αιμορραγούν και έχουν αυξημένους χρόνους πήξης. Σε ασθενείς με αιμορραγία λόγω κουμαρινικών, που χρήζουν άμεσης αντιστροφής της αντιπηκτικής τους δράσης, προτιμώνται τα συμπλέγματα προθρομβίνης. Ινωδογόνο ή κρυσκαθιζήματα χορηγούμε όταν το ινωδογόνο είναι χαμηλό (1,5-2 g/L) σε δόση 3-4 g ινωδογόνου ή 50 mg/kg κρυσκαθιζήματος. Αιμοπετάλια (ΑΜΠ) μεταγγίζονται σε ασθενείς με αιμορραγία, σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και έχουν ΑΜΠ < 50.000/ml, σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που έχουν λάβει αντιαιμοπεταλιακά και σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές βλάβες και ΑΜΠ < 100.000/ml. Η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων καλό είναι να πραγματοποιείται με ΑΜΠ > 20.000/ml. Τέλος, ΑΜΠ πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΑΜΠ < 10.000/ml προς αποφυγή αυτόματης αιμορραγίας²⁴⁴.

Σύμπλεγμα παραγόντων προθρομβίνης χορηγείται, όταν απαιτείται άμεση αντιστροφή της δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών ή σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή τους αιμορραγία που λαμβάνουν rivaroxaban, apixaban ή edoxaban.

Εικόνα 18 Αλγόριθμος μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων



4.4 Επιπλοκές των μεταγγίσεων

4.4.1. Οξεία αιμόλυση

Οφείλεται σε μετάγγιση μη συμβατού αίματος (ABO ασυμβατότητα) και εκδηλώνεται εντός λεπτών από την έναρξη της μετάγγισης με πυρετό, ταχυκαρδία, υπόταση, άλγος στον θώρακα ή στην οσφύ και δύσπνοια, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις συνοδεύεται από διαταραχές πήκτικότητας και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει την άμεση διακοπή της μετάγγισης, τον επανέλεγχο της συμβατότητας του ασθενή με τη συγκεκριμένη μονάδα αίματος, αλλά και τη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών, αν χρειαστεί.

4.4.2. Εμπύρετη μη αιμολυτική αντίδραση

Ορίζεται ως άνοδος της θερμοκρασίας σώματος $> 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ με πιθανό συνοδό ρίγος κατά τη διάρκεια της μετάγγισης έως και 6 ώρες μετά την ολοκλήρωσή της. Οφείλεται σε παρουσία αντισωμάτων έναντι αντιγόνων που βρίσκονται σε λευκά αιμοσφαίρια του αίματος του λήπτη. Η αντιμετώπιση αρχικά είναι παρόμοια με την αντιμετώπιση της αιμολυτικής αντίδρασης, ενώ μπορεί να χρειαστούν καλλιέργειες αίματος (αποκλεισμός μικροβιαμίας από παθογόνα που υπήρχαν στην αποθηκευμένη ομάδα αίματος). Προληπτικά μέσα δεν υπάρχουν και μπορεί να μην επαναληφθεί σε επόμενες μεταγγίσεις. Αν συμβεί εκ νέου σε επόμενη μετάγγιση, συνιστάται η χορήγηση μονάδων αίματος με ελαττωμένα λευκά αιμοσφαίρια.

4.4.3. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οφείλονται σε ευαισθητοποίηση του ανοσολογικού συστήματος του λήπτη από αντιγόνα που βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος του δότη. Ιδιαίτερη ευαισθησία έχουν οι ασθενείς με ανεπάρκεια IgA, οι οποίοι μάλιστα δεν χρειάζονται ευαισθητοποίηση από προηγούμενη μετάγγιση. Κυριότερο σύμπτωμα είναι η κνίδωση και, σπάνια, συνυπάρχει βρογχόσπασμος ή αναφυλακτικό shock. Η αντιμετώπιση συνίσταται στην προσωρινή διακοπή της μετάγγισης και τη χορήγηση αντισταμινικού ενδοφλέβια (π.χ., διμενθιδίνη

μηλεϊνική 4 mg i.v.). Σε ήπιες αντιδράσεις συνεχίζουμε τη μετάγγιση. Σε σοβαρές αντιδράσεις (αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, υπόταση) συνιστάται η άμεση διακοπή της μετάγγισης και η αντιμετώπισή της ως αναφυλαξίας (επινεφρίνη και χορήγηση υγρών ενδοφλέβια). Για μελλοντικές μεταγγίσεις μπορεί να χορηγηθεί προληπτική θεραπεία με αντιισταμινικό με ή χωρίς υδροκορτιζόνη.

4.4.4. Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σχετιζόμενο με μετάγγιση παραγώγων αίματος (TRALI)

Οφείλεται σε αντισώματα έναντι των λευκοκυττάρων που υπάρχουν στο αίμα του δότη, τα οποία ενώνονται με αντιγόνα των λευκοκυττάρων του λήπτη και ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα, τα οποία πυροδοτούν μια φλεγμονώδη αντίδραση παρόμοια με το ARDS, και αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες θνητότητας από μετάγγιση. Η συμπτωματολογία εμφανίζεται μία ώρα μετά την έναρξη της μετάγγισης έως και 6 ώρες μετά το πέρας της. Ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως δύσπνοια και ταχύπνοια, ενώ αρκετά συχνός είναι και ο πυρετός. Οι ασθενείς εμφανίζουν σημειολογία μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος με αμφοτερόπλευρους μη μουσικούς ήχους στην ακρόαση, ενώ έχουν υποξαιμία και εικόνα πνευμονικού οιδήματος στην ακτινογραφία. Η διάγνωση είναι κλινική, ενώ μπορεί να ανευρεθούν και αντισώματα κατά του HLA ή των κοκκιοκυττάρων στο αίμα του δότη (δεν χρησιμοποιείται στη διάγνωση). Η θεραπεία είναι υποστηρικτική (όπως και στο ARDS), ενώ με τα πρώτα σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας πρέπει να διακόπτεται η μετάγγιση. Η συμπτωματολογία, συνήθως, υποχωρεί εντός μίας εβδομάδας. Ορισμένα κέντρα συνιστούν τις μεταγγίσεις με πεπλυμένα ερυθρά σε ασθενείς με ιστορικό TRALI χωρίς να είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα αυτής της πρακτικής.

Άλλες επιπλοκές των μεταγγίσεων είναι η μετάδοση *Yersinia enterocolitica*, ιογενών λοιμώξεων, όπως HIV, HBV, HCV, HAV και άλλων ιών, αλλά και της νόσου Creutzfeldt–Jakob. Ο κίνδυνος μετάδοσης μετά από μετάγγιση είναι 1:1.149.000 για τον HCV, 1:280.000 για τον HBV και 1:1.467.000 για τον HIV²⁴⁷. Στις μεταβολικές διαταραχές συγκαταλέγονται η υπερκαλιαιμία, η υποθερμία και η συσσώρευση κιτρικών που οδηγεί σε μεταβολική αλκάλωση, στην ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου και στην εκδήλωση υποασβεστιαϊμίας. Για τη θεραπεία-πρόληψη σε περιπτώσεις μαζικής μετάγγισης, συνιστάται η χορήγηση 10-20 ml γλυκονικού ασβεστίου για κάθε 500 ml μεταγγιζόμενου

αίματος. Άλλη μια σπάνια οντότητα είναι η μεταμεταγγισιακή πορφύρα με θρομβοπενία, που εμφανίζεται 7-10 ημέρες μετά τη μετάγγιση και είναι ανοσολογικής αιτιολογίας.

Πίνακα 5. Συχνότητα των επιπλοκών των μεταγγίσεων

Επιπλοκή	Συχνότητα ανά 100.000 μεταγγίσεις
Αιμολυτικές αντιδράσεις	1,6
Πυρετός	58
Αλλεργικές αντιδράσεις	64
Μετά μετάγγιση κυκλοφορική επιβάρυνση	4
TRALI	0,6

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΣ

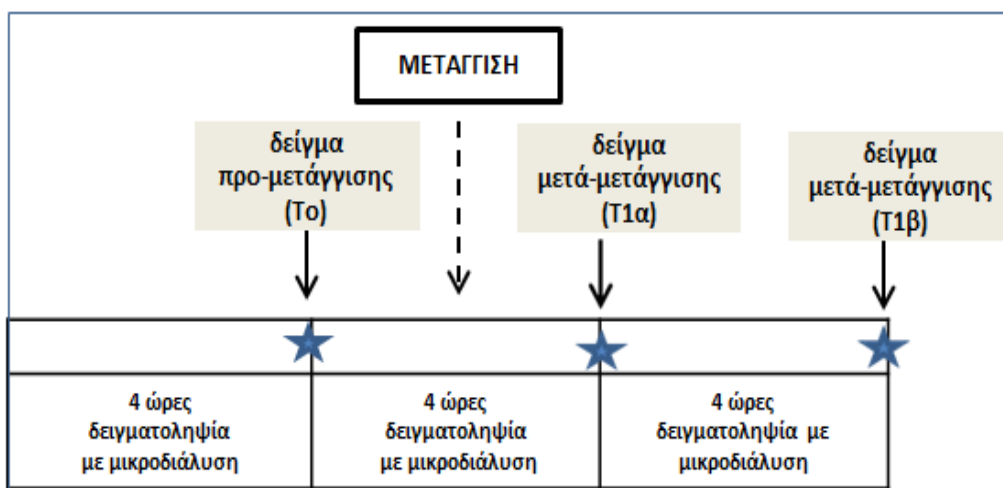
Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μεικτή μονάδα εντατικής θεραπείας, τριτοβάθμιου πανεπιστημιακού νοσοκομείου δύναμης 25 κλινών. Τα δεδομένα αφορούσαν ενήλικες σηπτικούς ασθενείς που νοσηλεύτηκαν κατά την περίοδο Μάρτιος 2008- Ιούλιος-2011. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη είχαν αποτελέσει δείγμα πληθυσμού προγενέστερων μελετών και δημοσιευμένων εργασιών της ερευνητικής μας ομάδας^{111,126}.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής του νοσοκομείου, και εγκρίσεις συγκατάθεσης ελήφθησαν από συγγενικά πρόσωπα των ασθενών. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν η παρουσία σοβαρής σήψης ή σηπτικού σοκ και η αναγκαιότητα χορήγησης RBC μετάγγισης όπως αυτή καθοριζόταν από τον θεράποντα ιατρό. Η παρουσία και η σταδιοποίηση της σηπτικής κατάστασης των ασθενών καθορίστηκε με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Επιτροπής Πνευμονολόγων και Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee)²⁶³.

Τα δείγματα, λαμβάνονταν, με την μέθοδο της μικροδιάλυσης, μετά την εγκατάσταση της σήψης, κάθε 4 ώρες, για 6 ημέρες. Περίοδο παρακολούθησης αποτέλεσε το χρονικό διάστημα διάρκειας 4 ωρών πριν την χορήγηση της μετάγγισης (T0) και δύο ακόμα δειγματοληψίες έλαβαν χώρα (T1α και T1β) με μεσοδιάστημα 4 ωρών- μετά την χορήγηση της μετάγγισης (στην εικόνα 1 παρουσιάζονται λεπτομέρειες του χρονοδιαγράμματος της μελέτης). Η χρονική διάρκεια της παρακολούθησης μετά την μετάγγιση καθορίστηκε λαμβάνοντας υπόψη ότι η χορήγηση αυτής δεν μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια και συχνά παρεκκλίνει της θεωρητικά ωριαίας διάρκειας. Σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, οι μετρήσεις της μικροδιάλυσης δεν επηρέαζαν τους ιατρικούς χειρισμούς και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις των ασθενών. Η αυστηρά τυποποιημένη χορήγηση μετάγγισης ως προς τον χρόνο δειγματοληψίας θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα είδος θεραπευτικής παρεμβολής.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση άλλων παράλληλων θεραπευτικών παρεμβάσεων στον ιστικό μεταβολισμό και στην μικροκυκλοφορία και να είναι τα

αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συγκρίσιμα με αυτά άλλων ερευνητικών μοντέλων, υιοθετήθηκαν τα κριτήρια αποκλεισμού προηγούμενων μελετών που αφορούσαν στο ίδιο επιστημονικό πεδίο^{259,260}: Ως εκ τούτου εξαιρέθηκαν από τη μελέτη ασθενείς στους οποίους οι δόσεις των ινότροπων/αγγειοδραστικών και αναλγητικών/κατασταλτικών φαρμάκων χρειάστηκε να τροποποιηθούν 4 ώρες πριν έως και 8 ώρες μετά την χορήγηση της μετάγγισης (συμπεριλαμβανομένου της χρονικής διάρκειας της μετάγγισης αλλά και του προαναφερθέντος παρατεινόμενου χρονικού διαστήματος παρακολούθησης). Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν επίσης οι περιπτώσεις σοκ μη σηπτικής αρχής (αιμορραγικό σοκ, ενεργός αιμορραγία), η δοκιμαστική χορήγηση υγρών κατά την προαναφερθείσα χρονική διάρκεια και η έλλειψη δείγματος μικροδιάλυσης είτε πριν είτε μετά την μετάγγιση.



Εικόνα 19. Σχεδιάγραμμα μελέτης

2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχτηκε με τη χρήση του τεστ κανοικικότητας Kolmogorov-Smirnov. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται καταλλήλως ως μέσες τιμές, τυπική απόκλιση (SD), διάμεσοι, ενδοτεταρτομοριακό εύρος (IQR) και ποσοστιαίες μετρήσεις ενώ για τις συγκρίσεις των τιμών χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση τα στατιστικά εργαλεία χ^2 test, Fisher's exact test και Mann-Whitney Utest. Για την συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Spearman (ρ) και

Pearson(r). Επιπροσθέτως όπου ήταν εφικτό, πραγματοποιήθηκε έλεγχος γραμμικήςσπαλινδρόμησης σε διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%. Χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά κριτήρια Friedman και Dunn ενώ για την ανάλυση διακύμανσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο Bonferroni ώστε να συγκριθούν οι μεταβολές των κανονικής και μη κανονικής κατανομής μεταβλητών στο χρόνο.

Όλες οι στατιστικές υποθέσεις ήταν διπλής κατεύθυνσης και σε όλες τις αναλύσεις θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό το $p < 0.05$. Η Στατιστική Ανάλυση έγινε με την χρήση του Graph Pad Prism 5.00 για Windows (GraphPadSoftware, SanDiego, CA, USA) και το IBM SPSSStatistics 20.0 για Mac Os.

Επίσης παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με την συλλογή των δεδομένων την τεχνική μικροδιάλυσης, τα χαρακτηριστικά των RBC μεταγγίσεων και τη στατιστική ανάλυση²⁶⁴⁻²⁶⁸.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Από 143 σηπτικούς, βαρέως πάσχοντες ασθενείςπου επιλέχθηκαν αρχικά, οι 63 (44%) έλαβαν RBC μετάγγιση. Από αυτούς, 15 ασθενείς εξαιρέθηκαν εξαιτίας τροποποίησης της δόσης των ινóτροπων/αγγειοσυσπαστικών κατά την περίοδο παρακολούθησης και 11 ασθενείς εξαιρέθηκαν για τεχνικούς λόγους (όπως ανεπαρκές δείγμα, ατυχηματική αφαίρεση καθετήρα). Συνολικά, στην μελέτη συμπεριλήφθησαν 37 ασθενείς των οποίων τα βασικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον **πίνακα 6**.

Πίνακας 6 : Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων	
<u>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</u>	
Ηλικία (έτη)	66 (56-74)
Άντρες (%)	17 (45.9)
<u>Κλινικά στοιχεία</u>	
<u>Συνοσηρότητα (%)</u>	
ΑΥ	15 (40.5)
ΣΝ/ΣΚΑ	13 (35.1)
ΣΔ	9 (24.4)
ΧΑΠ	6 (16.2)
ΧΝΑ	6 (16.2)
Κίρρωση	3 (8.1)
Κακοήθεια	9 (24.3)
<u>Οξεία νοσηρότητα</u>	
APACHE II	20 (17-23)
SOFA	6 (5-9)
MV (%)	37 (100)
RRT (%)	10 (27.1)
Κορτιζονοθεραπεία (%)	24 (26.8)
Νοραδρεναλίνη (mcg/Kg/min)	0.08 (0.05-0.19)
<u>Λοίμωξη</u>	
Πνευμονία	16 (43.2)
Ενδοκοιλιακή	7 (18.9)
Μαλακών μορίων	1 (2.7)
Άλλες λοιμώξεις	13 (35.1)
<u>Αποτέλεσμα</u>	
Θάνατος (%)	14 (37.8)
28 ^η ημέρα	23 (62.1)
90 ^η ημέρα	25 (11-48)
Παραμονή στην ΜΕΘ (ημέρες)	25 (11-48)
<p><i>Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσοι (ενδοτεταρτομοριακό εύρος) ή ποσοστιαίες μετρήσεις, καταλλήλως. ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΣΝ/ΣΚΑ: στεφανιαία νόσος/ συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική νόσος, APACHE: AcutePhysiologyandChronicHealthEvaluation, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, MV: μηχανικός αερισμός (mechanical ventilation), RRT: υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας (renal replacement therapy)</i></p>	

3.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Το χρονικό διάστημα από την εγκατάσταση της σήψης έως την χορήγηση της μετάγγισης ήταν 5.8 ±1.5 ημέρες. Πέντε ασθενείς είχαν λάβει RBC μετάγγιση πριν από περισσότερες

από 48 ώρες από την ένταξη τους στην μελέτη. Τέσσερις ασθενείς (10.8%) έλαβαν δύο μεταγγίσεις. Η χρονική διάρκεια ως την πρώτη (T1α) και ως την δεύτερη (T1β) δειγματοληψία ήταν 120 (IQR; 45–180) και 360 (IQR; 285–320) λεπτά αντίστοιχα. Μετά την μετάγγιση, καταγράφηκε αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) από 79 ± 9 σε 82 ± 10 mmHg (T1α συγκριτικά με T0, $p < 0.05$) και σε 83 ± 10 mmHg (T1β συγκριτικά με T0, $p < 0.001$) και αύξηση της τιμής αιμοσφαιρίνης από 7.17 ± 0.99 σε 8.27 ± 1.13 (T1α συγκριτικά με T0, $p < 0.001$) και 8.2 ± 1.14 g/dl (T1β συγκριτικά με T0, $p < 0.001$). Καμία άλλη στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στα ζωτικά σημεία ή τις τιμές αερίων αρτηριακού αίματος των ασθενών (πίνακας 7).

Πίνακας 7: Τιμές παραμέτρων πριν και μετά την χορήγηση μετάγγισης

	Προ-μετάγγισης (T0)	Μετά-μετάγγισης (T1α)	Μετά-μετάγγισης (T1β)
ΜΑΠ (mmHg)	79 ± 9	82 ± 10^a	83 ± 10^b
Καρδιακός ρυθμός(σφύξεις/λεπτό)	92 ± 20	93 ± 20	92 ± 19
Θερμοκρασία ($^{\circ}$ C)	36.7 ± 0.9	36.8 ± 0.8	36.8 ± 0.8
pH	7.42 ± 0.08	7.41 ± 0.08	7.41 ± 0.08
PaO ₂ (mmHg)	115 ± 29	110 ± 28	104 ± 29
PaO ₂ /FiO ₂	238 ± 91	244 ± 101	229 ± 99
PaCO ₂ (mmHg)	38 ± 8	39 ± 8	39 ± 8
Hb (g/dl)	7.2 ± 1	8.3 ± 1.1^b	8.2 ± 1.1^b
MD λόγοςLP	18.8 (14.85-27-45)	17.8 (14.35-25.2) ^a	17.9 (14.45-22.75) ^b
MD γαλακτικό (mmol/l)	2.2 (1.45-3.2)	2.3 (1.35-3)	2.3 (1.6-3.1)
MD πυροσταφυλικό (μmol/l)	112 (60-164)	120 (70-178)	126 (126 (79.5-168)
MD γλυκερόλη (μmol/l)	288 (130.5-498)	279 (130.5-503)	300 (163.5-446.5)
MD γλυκόζη (mmol/l)	6.5 (3.2-8.95)	7.2 (3-9.25)	6.5 (4.15-9.1)
Γαλακτικό αίματος (mmol/l)	1.3 (3-2.2)	1.4 (1.1-1.75)	1.3 (0.95-1.7)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (\pm τυπική απόκλιση) ή ως διάμεσοι (ενδοτεταρτομοριακό εύρος), καταλλήλως.

Hb: αιμοσφαιρίνη, LP: γαλακτικό/πυροσταφυλικό (lactate/pyruvate), MD: μικροδιάλυση, PaO₂: μερική πίεση οξυγόνου, PaCO₂: μερική πίεση διοξειδίου

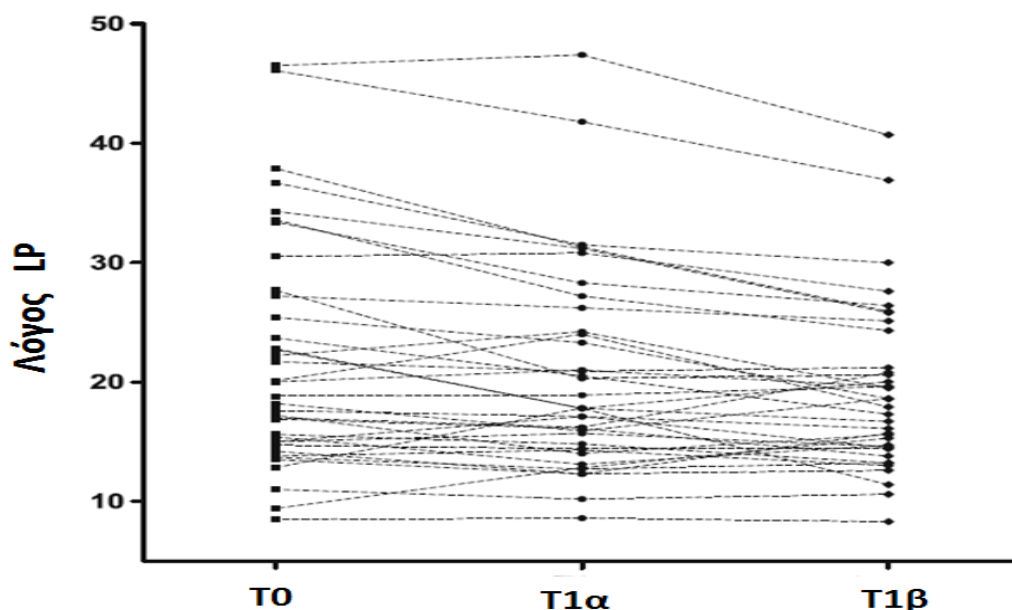
^a $p < 0.05$ συγκριτικά με την τιμή προ-μετάγγισης, ^b $p < 0.001$ συγκριτικά με την τιμή προ-μετάγγισης

3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ ΛΟΓΟ L/P

Συνολικά, η χορήγηση RBC μετάγγισης δεν επηρέασε καμία από τις παραμέτρους που εκτιμήθηκαν (όπως γαλακτικό, πυροσταφυλικό, γλυκερόλη και γλυκόζη) (πίνακας 2). Ωστόσο, συσχετίστηκε με μία στατιστικά σημαντική μείωση του λόγου LP από την χρονική στιγμή T0 (18.80, IQR:14.85–27.45) έως την χρονική στιγμή T1α (17.80, IQR:14.35–25.20) (T1α συγκριτικά με T0: $p<0.05$) η οποία παρέμεινε και το επόμενο 4ωρο, κατά τη χρονική στιγμή T1β (17.90, IQR:14.45–22.75) (T1β συγκριτικά με T0: $p<0.001$). Ανάμεσα στους συμμετέχοντες, καταγράφηκε διαφορετική μεταβολή του LP. Στο 67,6% των συμμετεχόντων (N=25) παρατηρήθηκε μείωση του λόγου LP από την χρονική στιγμή T0 έως την χρονική στιγμή T1α και στο 86.4% των ασθενών (N=32) παρατηρήθηκε μείωση του λόγου LP από την χρονική στιγμή T0 έως την χρονική στιγμή T1β. Σε τρεις περιπτώσεις μόνο, μετά την αρχική πτωτική πορεία του λόγου LP καταγράφηκαν μεταγενέστερες υψηλότερες τιμές.

Η μεταβολή του λόγου LP (T1α-T0) δεν φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ηλικία (Spearman $\rho=0.14$, $p=0.41$), το φύλο ($\rho=-0.28$, $p=0.09$), την ημέρα σήψης κατά την οποία έλαβε χώρα η μετάγγιση ($\rho=0.27$, $p=0.10$), τον δείκτη εκτίμησης βαρύτητας SOFA ($\rho=-0.28$, $p=0.09$), την προ-μετάγγισης μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) ($\rho=0.16$, $p=0.35$), την προ-μετάγγισης καρδιακή συχνότητα ($\rho=-0.26$, $p=0.12$), την δόση των αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ($\rho=-0.19$, $p=0.27$), τα επίπεδα γαλακτικού αίματος ($\rho=-0.30$, $p=0.07$) και την αύξηση μετά την μετάγγιση της αιμοσφαιρίνης ($\rho=0.01$, $p=0.94$). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα για τις μεταβολές των προαναφερθέντων παραμέτρων για το χρονικό διάστημα T1β-T0.

Η μεταβολή του εκτιμώμενου λόγου LP παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τον λόγο LP τόσο κατά την χρονική στιγμή T1α (-0.66 έως -0.098, $p=0.01$, $r=-0.42$) όσο και κατά την χρονική στιγμή T1β (-0.82 έως -0.44, $p<0.001$, $r=-0.68$) (εικ. 3), χωρίς ωστόσο ο βαθμός συσχέτισης να μεταβάλλεται σημαντικά ανάμεσα στις δύο χρονικές στιγμές ($z=-0.94$, $p=0.35$). Τα αποτελέσματα δεν διαφοροποιήθηκαν όταν στην στατιστική ανάλυση συγκρίθηκαν οι απόλυτες τιμές των μεταβολών του λόγου LP με τις αρχικές (προ-μετάγγισης) τιμές. Η μεταβολή $\Delta LPT1\alpha-T10$ και $\Delta LPT1\beta-T10$ ως προς τον λόγο LP ήταν: $r=-0.52$ ($p=0.001$) και $r=-0.80$ ($p<0.0001$) αντίστοιχα.



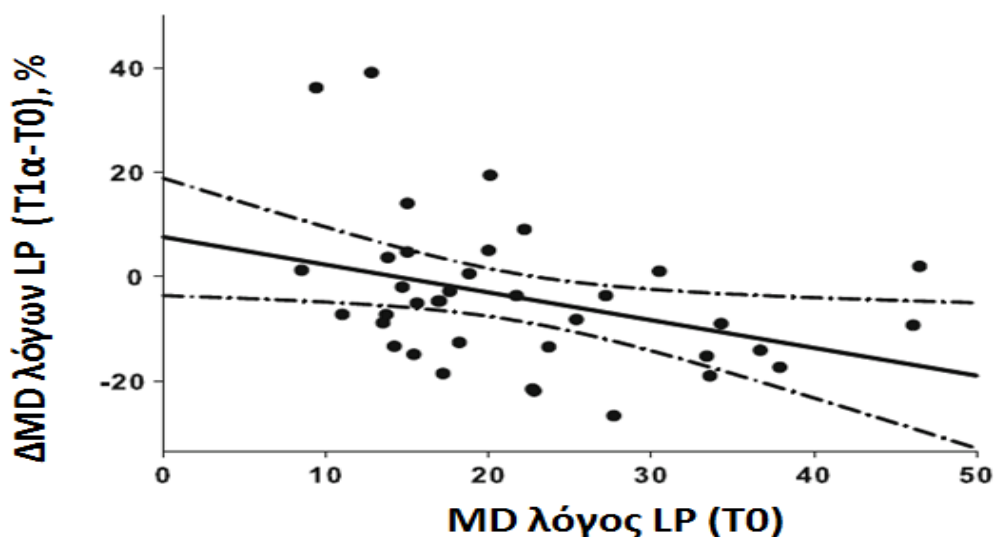
Εικόνα 2: μεμονωμένες τιμές του λόγου γαλακτικού /πυροσταφυλικού LP, εκτιμώμενες με μικροδιάλυση, πριν (T0) και μετά (T1α και T1β) την χορήγηση μετάγγισης σε σηπτικούς ασθενείς.

Η μείωση του λόγου LP που καταγράφηκε μετά την μετάγγιση, ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με υψηλές αρχικές τιμές LP συγκριτικά με ασθενείς με αρχικές τιμές LP χαμηλότερες από 25. (T1α: $-10.9 \pm 8.7\%$ συγκριτικά με $-1.2 \pm 15.2\%$, $p=0.02$ και T1β: $-20.4 \pm 7.8\%$ συγκριτικά με $-3.4 \pm 16.9\%$, $p<0.001$) (ΗΣΥ εικ.2). Σημειώνεται ότι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα ζωτικά σημεία, οι τιμές αερίων αρτηριακού αίματος, ο δείκτης SOFA, η δόση των αγγειοσπαστικών φαρμάκων, και τα επίπεδα αίματος αιμοσφαιρίνης και γαλακτικού των ασθενών με υψηλότερες αρχικές τιμές LP δεν παρουσίαζαν καμία διαφορά συγκριτικά με αυτά των ασθενών με χαμηλότερες αρχικές τιμές.

Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση ως προς την μεταβολή του λόγου LP T1α-T0 λαμβάνοντας υπόψη:

- 1) την μεταβολή της ΜΑΠ μετά την μετάγγιση,
- 2) την μεταβολή αιμοσφαιρίνης μετά την μετάγγιση
- 3) τις αρχικές τιμές του λόγου LP.

Μόνο η αρχική τιμή του LP ωστόσο φάνηκε να αποτελεί στατιστικά σημαντικό δείκτη πρόβλεψης ($p=0.002$) της μεταβολής του λόγου LP.



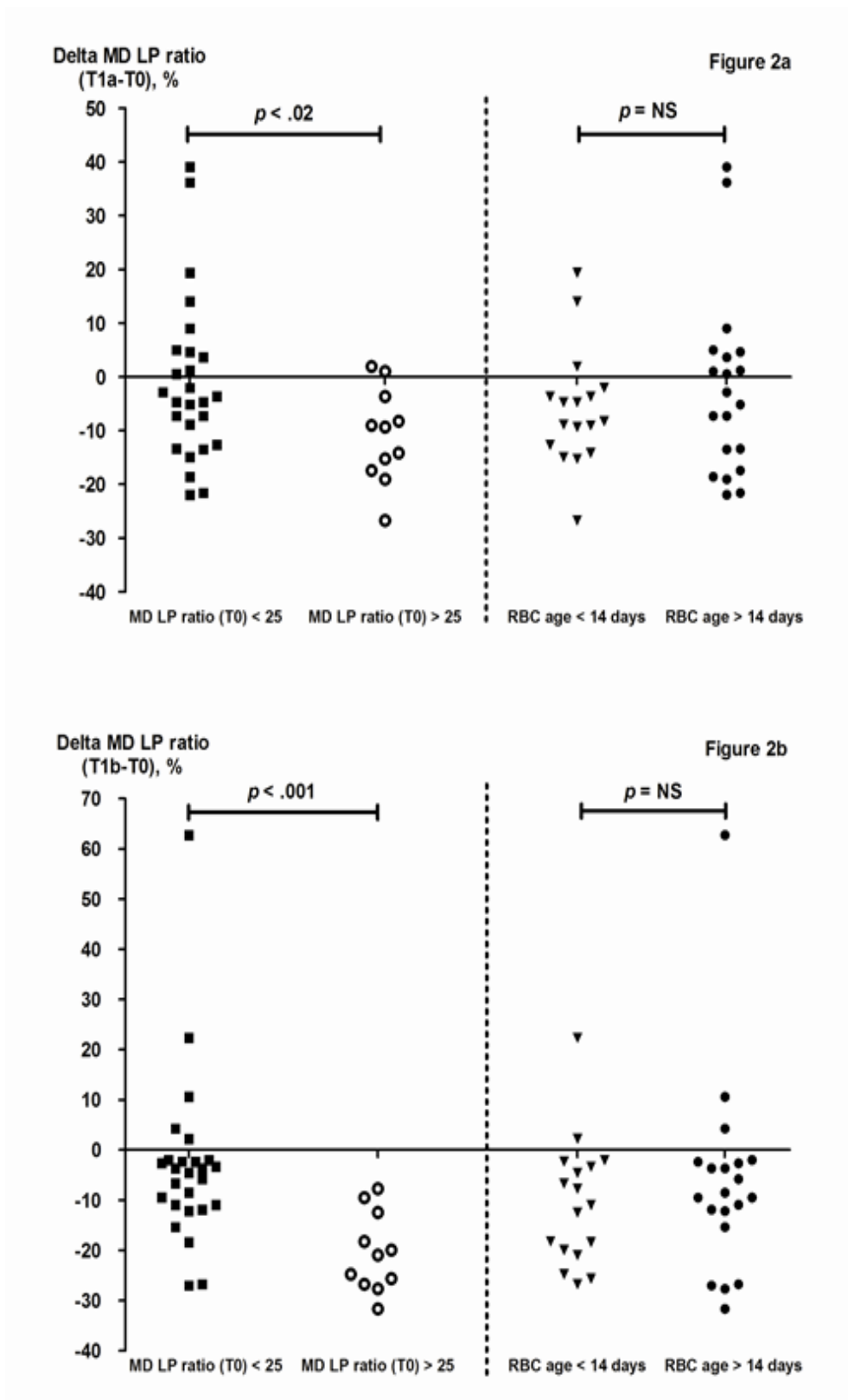
Εικόνα 3: διάγραμμα σημείων (scatter plot) με τις αρχικές τιμές λόγου LP (T0) στον x άξονα και τις ποσοστιαίες σχετικές μεταβολές (T1α-T0) του λόγου LP (ΔMD) στον y άξονα. Γραμμική παλινδρόμηση (ενιαία γραμμή) και διαστήματα εμπιστοσύνης (CI-διακεκομμένες γραμμές) 95% προσαρμόστηκαν σε $y = 7.57 - 0.53X$ ($p = 0.028$) και $r = -0.36$ (CI 95%, -0.61 έως -0.04, $p < 0.05$).

3.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΣΗΣ ΤΩΝ RBC

Οι μονάδες RBC ελήφθησαν από την τράπεζα αίματος του νοσοκομείου μας (Κέντρο Μετάγγισης Αίματος, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός). Οι μονάδες RBC που χορηγήθηκαν στους ασθενείς της ΜΕΘ δεν είχαν καταχωρηθεί μέχρι τον Μάρτιο του 2009. Έκτοτε, η λευκαφαίρεση πραγματοποιείται από το Σύστημα Επεξεργασίας Ολικού Αίματος Atreus® (CaridianBCT Europe N.V., Zaventem, Βέλγιο). Οι λευκαφαιρεμένες μονάδες RBC αποθηκεύονται σε διάλυμα citrate-phosphate-dextrose και (CPD)-saline-adenine-glucose-mannitol (SAGM) για μέγιστη περίοδο 42 ημερών. Δεν υπάρχει πολιτική στην Αιμοδοσία του Νοσοκομείου Αττικών να μεταγγίζει με φρέσκα ερυθρά (fresh RBC).

Οι ιατροί που ήταν υπεύθυνοι για τη φροντίδα των ασθενών συνταγογράφησαν τη μετάγγιση RBC βάση κλινικών κριτηρίων και δεν είχαν ενημέρωση των αποτελεσμάτων της Μικροδιάλυσης καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Ο συνολικός διάμεσος χρόνος αποθήκευσης RBC ήταν 16 ημέρες (IQR, 11-24). Σε 17 περιπτώσεις ο μέσος χρόνος αποθήκευσης των RBC ήταν 11 (IQR, 7,0-13,5) ημέρες, ενώ στις υπόλοιπες 20 περιπτώσεις ήταν 24 (IQR, 18,5-34,25) ημέρες. Η διαφορά μεταξύ αυτών των χρόνων αποθήκευσης ήταν στατιστικά σημαντική ($P < 0,0001$). Δεν υπήρχε όμως σχέση μεταξύ της μεταβολής του λόγου LP και του χρόνου αποθήκευσης των RBC (σε T1a: $r = 0,20$ [95% CI, -0,14 έως 0,50], $P = 0,22$ και στο T1b: $r = 0,13$ [95% CI, -0,21 έως 0,44], $P = 0,45$).



Εικόνα 21. 2a. Οι μεμονωμένες τιμές των μεταβολών στην αναλογία MD LP (εκφρασμένες ως ποσοστό μεταβολής από την αρχική τιμή T0 σε χρονική στιγμή T1α) σε συνδυασμό με τον λόγο LP πριν από μετάγγιση και τον χρόνο αποθήκευσης RBC. 2b. Οι μεμονωμένες τιμές των μεταβολών στο λόγο MD LP (εκφρασμένες ως ποσοστό **μεταβολής από την** αρχική τιμή T0 στο χρονικό σημείο T1b) σε συνδυασμό με τον λόγο LP πριν από τη μετάγγιση και τον χρόνο αποθήκευσης RBC

Όταν ο χρόνος αποθήκευσης των RBC ήταν χαμηλότερος των 14 ημερών, σημειώθηκαν ακόμα μεγαλύτερες μειώσεις του λόγου LP (στο T1a: $-6,0 \pm 10,8\%$ vs $2,4 \pm 16,7\%$ και στο T1b: $-10,6 \pm 12,5\%$ - $6,6 \pm 19,7\%$) και οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές για χρόνο αποθήκευσης μικρότερο ή μεγαλύτερο των 14 ημερών αντίστοιχα ($P = 0,44$ και $0,46$) (Εικόνα 19).

Η λευκαφαίρεση πραγματοποιήθηκε σε 16 (39,0%) εκ των μονάδων RBC που είχαν χρησιμοποιηθεί για μετάγγιση. Δεν υπήρχε σχέση μεταξύ αλλαγής της αναλογίας LP και της ελάττωσης των λευκών (στο T1a: $r = 0,16$ [95% CI, $-0,18$ έως $0,46$], $P = 0,35$ και στο T1b: $r = -0,06$ [95% CI, $-0,38$ έως $0,28$]. $P = 0,74$).

Φαίνεται λοιπόν ότι η επίδραση του χρόνου συντήρησης και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων των RBC μεταγγίσεων στην μεταβολή του λόγου LP είναι ασήμαντη.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα βασικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν

1) Όπως εκμαιεύεται από την πτωτική μεταβολή του λόγου γαλακτικό/πυροσταφυλικό, με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης στον λιπώδη ιστό, η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών στους σηπτικούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς που μελετήθηκαν, επέφερε μια ευδιάκριτη επίδραση στον ιστικό μεταβολισμό

2) Η μεταβολή του λόγου LP μετά την χορήγηση της μετάγγισης παρουσίασε σημαντική μεταβλητότητα ανάμεσα στους συμμετέχοντες με κάποιους από αυτούς να παρουσιάζουν βελτιούμενες, μειούμενες ή και αμετάβλητες τιμές.

Ο χρόνος συντήρησης των RBC και η παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων δεν φάνηκε να επηρεάζουν τα προαναφερθέντα αποτελέσματα.

Μια επιπλέον σημαντική διαπίστωση στην παρούσα μελέτη ήταν ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν την μεγαλύτερη πτωτική πορεία στο λόγο LP μετά την μετάγγιση, ήταν οι ασθενείς που παρουσίαζαν την περισσότερο επηρεασμένη ιστική οξυγόνωση πριν τη μετάγγιση (με τον υψηλότερο λόγο LP). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με αποτελέσματα προηγούμενων κλινικών δεδομένων στα οποία παρά την σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των συμμετεχόντων και την αδυναμία ανάδειξης συσχέτισης, παρατηρήθηκε βελτίωση της μικροαγγειακής αντιδραστικότητας και της

μικροαγγειακής αιμάτωσης σε ασθενείς με επηρεασμένη μικροαγγειακή άρδευση²⁶¹ και επηρεασμένη μικροαγγειακή αντιδραστικότητα²⁶⁰ αντίστοιχα. Επιπροσθέτως, ασθενείς με σημαντικά επηρεασμένη ιστική οξυγόνωση δεν διέφεραν με τους υπόλοιπους ασθενείς ως προς τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα ζωτικά σημεία, τις κλίμακες βαρύτητας νόσου, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ή γαλακτικού αίματος. Αυτό ενισχύει περαιτέρω την θεωρία, σύμφωνα με την οποία ο ιστικός μεταβολισμός – όπως και η μικροκυκλοφορία- συχνά δεν αντικατοπτρίζεται από τους γενικούς δείκτες της μακροαγγειακής κυκλοφορίας²⁶⁹⁻²⁷¹ και ως εκ τούτου θα έπρεπε να εκτιμάται άμεσα.

Όπως ήδη προαναφέρθηκε η επίδραση των RBC μεταγγίσεων, ιδιαίτερα σε σηπτικούς ασθενείς, δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά. Δύο μελέτες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα, παρά την χρήση δύο διαφορετικών τεχνικών (OPSI και NIRS) δεν κατάφεραν να αναδείξουν θετική επίδραση των RBC μεταγγίσεων στους δείκτες ιστικής αιμάτωσης^{259,260}. Θα πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι οι συγκεκριμένες τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζουν πολλούς περιορισμούς όπως: σημαντική μεταβλητότητα ανάμεσα στους ερευνητές, ημι-ποσοτική ανάλυση, απουσία ειδικότητας κ.λ.π

Η χρήση του λόγου LP επιλέχθηκε με πρακτικά και βιοχημικά κριτήρια. Αναφορικά με τα τελευταία, ο ιστικός λόγος LP αποτελεί καθιερωμένο δείκτη οξειδωτικών μεταβολών σε κυτταρικό επίπεδο. Αναφορικά με τα πρακτικά κριτήρια η χρήση σχέσης δύο μεταβολίτων ενδέχεται να περιορίζει την επίδραση δυνητικών μεταβολών οφειλόμενες στον καθετήρα, καθώς η όποια επίδραση αναμένεται να επηρεάζει γαλακτικό και πυροσταφυλικό στον ίδιο βαθμό⁷⁵. Από την άλλη μεριά, είναι πολύ πιθανό οι σηπτικοί ασθενείς που μελετήθηκαν, να μην βρίσκονταν στην ίδια μεταβολική/μικροαγγειακή κατάσταση κατά την διάρκεια του σηπτικού επεισοδίου, και ως εκ τούτου δεν αναμένεται να ωφελούνταν στον ίδιο βαθμό από την χορήγηση της μετάγγισης αίματος.

Η επίδραση της μετάγγισης στον λόγο LP δεν φάνηκε να επηρεάζεται από τον χρόνο συντήρησης των RBC, ωστόσο η συγκεκριμένη διαπίστωση στην παρούσα μελέτη, αν και συνάδει με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών^{259,260}, μπορεί να οφείλεται σε στατιστικό λάθος τύπου II και δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα αναγκαιότητας μεγαλύτερου δείγματος προκειμένου να αναδειχθούν σημαντικές αλλαγές. Σε προγενέστερη μελέτη²⁶⁶ η χρήση γαστρικής τονομετρίας είχε αναδείξει ενδο-βλεννογονική μείωση του PH μετά την χορήγηση αίματος που είχε συντηρηθεί για περισσότερο από δύο εβδομάδες. Αυτά τα φαινομενικά αντιφατικά αποτελέσματα μπορούν ενδεχομένως να

αποδοθούν στην ετερογένεια τόσο της ποιότητας των RBC μεταγγίσεων των οποίων ο χρόνος συντήρησης είναι μόνο μία παράμετρος, όσο και στη διαφορετική μικροαγγειακή/μεταβολική κατάσταση των ασθενών που μεταγγίστηκαν και την οποία έχουμε μόνο μερικώς κατανοήσει.

Η καθυστερημένη διαδικασία λευκαφαίρεσης, όπως πραγματοποιείται στο νοσοκομείο μας όπου διενεργήθηκε η μελέτη, μας έδωσε την ευκαιρία να αξιολογήσουμε την επίδραση της λευκαφαίρεσης στην ιστική οξυγόνωση. Προηγούμενες σχετικές μελέτες^{259,260} δεν κάνουν καμία ανάλογη αναφορά καθώς σε αυτές χρησιμοποιήθηκαν μόνο λευκαφαιρεμένες μονάδες RBC. Σύμφωνα με τα δικά μας αποτελέσματα, τουλάχιστον σε ότι αφορά τους σηπτικούς ασθενείς, είναι αμφίβολο το όφελος χορήγησης λευκαφαιρεμένων RBC²⁷².

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η παρούσα μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς:

1) Πρόκειται για μονοκεντρική πιλοτική μελέτη, με ένα σχετικά περιορισμένο (αν και ανάλογο παρόμοιων μελετών^{262,263} δείγμα, επιλεγμένων βαρέως πασχόντων σηπτικών ασθενών. Ως εκ τούτου η διεξαγωγή γενικών συμπερασμάτων και για άλλες κλινικές οντότητες θα πρέπει να θεωρείται πρόωρη.

2) Η μεταβολή της ιστικής οξυγόνωσης δεν μπορεί να ερμηνευτεί με όρους μηχανικής καθώς δεν υπολογίστηκε η καρδιακή παροχή, ο κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος και δεν υπολογίστηκε ο αιματοκρίτης και η αιματική ροή στο μικροαγγειακό δίκτυο. Επιπροσθέτως, η τριχοειδική ιστική άρδευση έχει επανειλημμένα αναδειχθεί ανεξάρτητη των συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων²⁶⁹⁻²⁷¹ ενώ ο δείκτης ιστικής αιμοσφαιρίνης στους σηπτικούς ασθενείς, δεν σχετίζεται με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αίματος^{263,273}.

3) Είναι λογικό να υπάρξει η σκέψη πως οι εντός φυσιολογικού εύρους λόγοι LP τόσο πριν όσο και μετά την μετάγγιση σηματοδοτούν την ελάχιστη και ενδεχομένως κλινικά αμφίβολη επίδραση των μεταγγίσεων σε αυτούς. Θα πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι παρουσιάζονται μόνο οι διάμεσες τιμές και ανάμεσα στους ασθενείς της παρούσας μελέτης υπήρξαν αρκετοί με λόγους LP υψηλότερους από αυτούς που θεωρούνται φυσιολογικές (LP>20-25). Επομένως, οι μεταβολές του λόγου LP για τον κάθε ένα ασθενή ενδέχεται να είναι σπουδαίες και κλινικά σημαντικές. Επιπροσθέτως, αναφορικά με τα

επίπεδα γαλακτικού στο αίμα, τελευταία δεδομένα αναφέρουν ότι το φυσιολογικό εύρος των τιμών του θα πρέπει να αναθεωρηθεί και να επαναπροσδιοριστεί προς τα κάτω²⁷⁴. Με το ίδιο σκεπτικό, η αύξηση των επιπέδων πυροσταφυλικού στο διάμεσο χώρο στη μελέτη μας, μπορεί να θεωρηθεί κλινικά ασήμαντη. Ωστόσο σε πολλές διαφορετικές κλινικές καταστάσεις όπως εξωσωματική κυκλοφορία σε χειρουργεία καρδιάς²⁷⁷ ή μετατραυματικές εγκεφαλικές βλάβες²⁷⁶, το πυροσταφυλικό έχει αναδείξει ευνοϊκή επίδραση και αποτελεί θετικό προγνωστικό δείκτη.

4) Στην παρούσα μελέτη δεν συλλέχθηκαν δεδομένα και δεν μελετήθηκε πιθανή διαφορετική επίδραση μετάγγισης αίματος στον λόγο LP ανάλογα με το χρονολογικό (πρώιμο ή όψιμο) στάδιο της σήψης.

5) Η παρούσα μελέτη δεν είναι τυχαιοποιημένη και δεδομένης της απουσίας ομάδας ελέγχου δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μια καταγεγραμμένη μεταβολή είτε να αφορά μία αυτόματη μεταβολή της κλινικής κατάστασης του ασθενούς στο πέρασμα του χρόνου είτε να οφείλεται σε άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις^{262,263}.

Δεδομένων των προαναφερθέντων περιορισμών, θεωρούμε ότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να θεωρηθούν ως μια υπόθεση εργασίας εν αναμονή περαιτέρω δεδομένων επιβεβαίωσης²⁷⁷.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση μετάγγισης αίματος έχει μία ευδιάκριτη επίδραση στον, εκτιμώμενο με μικροδιάλυση, λόγο γαλακτικού/πυροσταφυλικού. Η εν λόγω επίδραση δεν δύναται να προβλεφθεί από τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή ή από τις συνήθειες, συμβατικές εργαστηριακές παραμέτρους και με την επιφύλαξη πιθανού λάθους τύπου II δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το χρόνο συντήρησης των RBC μονάδων ή την ενδεχόμενη λευκαφαίρεση αυτών. Ωστόσο, συνδέεται στενά με την υπάρχουσα οξειδοαναγωγική κατάσταση. Μελλοντικές μελέτες ενδεχομένως να προσδώσουν επιπρόσθετες διαφωτιστικές πληροφορίες αναφορικά με τον δυνητικό ρόλο του λόγου LP και να οδηγήσουν σε πρακτικές μετάγγισης προσαρμοζόμενες στις ατομικές ανάγκες των βαρέως πασχόντων ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ungerstedt U. Microdialysis - Principles and Applications for Studies in Animals and Man. *Journal of Internal Medicine*. 1991; 230(4): 365-73.
2. Church WH, Justice JB, Jr. Rapid Sampling and Determination of Extracellular Dopamine in Vivo. *Anal Chem*. 1987; 59(5): 712-6.
3. Ramaiya A, Johnson JH, Karnes HT. Evaluation of the Neuropharmacodynamics of Paroxetine in Vivo Utilizing Microdialysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1997; 86(12): 1497-500.
4. Muller, M., Science, medicine, and the future: Microdialysis. *BMJ*, 2002. 324(7337): p. 588-91.
5. Gaddum JH. Push-Pull Cannulae. *Journal of Physiology (Lond)*. 1961;155: 1-2.
6. Bito L, Davson H, Levin E, Murray M, Snider N. The Concentrations of Free Amino Acids and Other Electrolytes in Cerebrospinal Fluid, in Vivo Dialysate of Brain, and Blood Plasma of the Dog. *J Neurochem*. 1966; 13(11): 1057-67. 116
7. Delgado, J.M., et al., Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1972. 198(1): p. 9-21.
8. Ungerstedt U, Pycock C. Functional Correlates of Dopamine Neurotransmission. *Bull Schweiz Akad Med Wiss*. 1974; 30(1-3): 44-55.
9. Ungerstedt, U. and T. Ljungberg, Central dopamine neurons and sensory processing. *J Psychiatr Res*, 1974. 11: p. 149-50.
10. Herrera-Marschitz, M., et al., Behavioural and biochemical studies with the benzamide sulpiride in rats. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1984. 311: p. 147-62.
11. Scott DO, Sorensen LR, Lunte CE. In vivo Microdialysis Sampling Coupled to Liquid Chromatography for the Study of Acetaminophen Metabolism. *Journal of Chromatography*. 1990; 506: 461-9
12. Scott DO, Sorenson LR, Steele KL, Puckett DL, Lunte CE. In vivo Microdialysis Sampling for Pharmacokinetic Investigations. *Pharm Res*. 1991; 8(3): 389-92
13. Scott DO, Bell MA, Lunte CE. Microdialysis-Perfusion Sampling for the Investigation of Phenol Metabolism. *J Pharm Biomed Anal*. 1989; 7(11): 1249-59.
14. Farnebo S, Winbladh A, Zettersten EK, Sandstrom P, Gullstrand P, Samuelsson A, et al. Urea Clearance: A New Technique Based on Microdialysis to Assess Liver Blood Flow Studied in a Pig Model of Ischemia/Reperfusion. *European Surgical Research*. 2010; 45(2): 105-12.
15. Winbladh A, Sandstrom P, Olsson H, Svanvik J, Gullstrand P. Segmental Ischemia of the Liver Microdialysis in a Novel Porcine Model. *European Surgical Research*. 2009; 43(3): 276-85.
16. Kobayashi N, Fujimori I, Watanabe M, Ikeda T. Real-Time Monitoring of Metabolic Reactions by Microdialysis in Combination with Tandem Mass Spectrometry: Hydrolysis of Cs-866 in Vitro in Human and Rat Plasma, Livers, and Small Intestines. *Anal Biochem*. 2000; 287(2): 272-8.
17. Stenken JA, Stahle L, Lunte CE, Southard MZ. Monitoring in Situ Liver Metabolism in Rats Using Microdialysis. Comparison of Microdialysis Mass-Transport Model Predictions to Experimental Metabolite 117 Generation Data. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1998; 87(3): 311-20.
18. Kannerup AS, Gronbk H, Funch-Jensen P, Jorgensen RL, Mortensen FV. The Influence of Preconditioning on Metabolic Changes in the Pig Liver before, During, and after Warm Liver Ischemia Measured by Microdialysis. *Hepatology International*. 2009; 3(1): 310-5.
19. Kurata N, Inagaki M, Kobayashi S, Nishimura Y, Oguchi K, Yasuhara H. Antipyrine Concentrations in Liver and Blood Monitored by Microdialysis of Unrestrained Conscious Rats. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. 1993; 79(3): 363-9.

20. Lonroth P, Jansson PA, Smith U. A Microdialysis Method Allowing Characterization of Intercellular Water Space in Humans. *Am J Physiol.* 1987; 253(2): E228-E31.
21. Arner P, Kriegholm E, Engfeldt P. Insitu Studies of Catecholamine-Induced Lipolysis in Human Adipose-Tissue Using Microdialysis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 254(1): 284-8.
22. Bennun J, Joyce DA, Cooper RL, Cringle SJ, Constable IJ Pharmacokinetics of Intravitreal Injection Assessment of a Gentamicin Model by Ocular Dialysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30(6):1055-61.
23. Louzadajunior P, Dias JJ, Santos WF, Lachat JJ, Bradford HF, Coutinhonetto J. Glutamate Release in Experimental-Ischemia of the Retina - an Approach Using Microdialysis. *J Neurochem.* 1992; 59(1): 358-63.
24. Rittenhouse KD, Peiffer RL, Pollack GM. Evaluation of Microdialysis Sampling of Aqueous Humor for in Vivo Models of Ocular Absorption and Disposition. *J Pharm Biomed Anal.* 1998; 16(6): 951-9. 118
25. Lehmann A. Effects of Microdialysis-Perfusion with Anisoosmotic Media on Extracellular Amino-Acids in the Rat Hippocampus and Skeletal Muscle. *J Neurochem.* 1989; 53(2): 525-35.
26. Muller M, Schmid R, Nieszpauros M, Fassolt A, Lonroth P, Fasching P, et al. Key Metabolite Kinetics in Human Skeletal-Muscle During Ischemia and Reperfusion - Measurement by Microdialysis. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25(8): 601-7.
27. Lonroth, P., P.A. Jansson, and U. Smith, A microdialysis method allowing characterization of intercellular water space in humans. *Am J Physiol*, 1987. 253(2 Pt 1): p. E228-31.
28. Stjernstrom H, Karlsson T, Ungerstedt U, Hillered L. Chemical Monitoring of Intensive-Care Patients Using Intravenous Microdialysis. *Intensive Care Med.* 1993; 19(7): 423-8.
29. Muller M, Vonosten B, Schmid R, Piegler E, Gerngross I, Buchegger H, et al. Theophylline Kinetics in Peripheral-Tissues in-Vivo in Humans. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1995; 352(4): 438-41.
30. Hurd YL, Kehr J, Ungerstedt U. In vivo Microdialysis as a Technique to Monitor Drug Transport - Correlation of Extracellular Cocaine Levels and Dopamine Overflow in the Rat-Brain. *J Neurochem.* 1988; 51(4): 1314-6.
31. Sabol KE, Freed CR. Brain Acetaminophen Measurement by In vivo Dialysis, In vivo Electrochemistry and Tissue-Assay - a Study of the Dialysis Technique in the Rat. *J Neurosci Methods.* 1988; 24(2): 163-8.
32. Jansson PA, Smith U, Lonroth P. Interstitial Glycerol Concentration Measured by Microdialysis in 2 Subcutaneous Regions in Humans. *Am J Physiol.* 1990; 258(6): E918-E22.
33. Persson, L. and L. Hillered, Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. *J Neurosurg*, 1992. 76(1): p. 72-80.
34. Stahle L, Segersvard S, Ungerstedt U. Theophylline Concentration in the Extracellular-Space of the Rat-Brain - Measurement by Microdialysis and Relation to Behavior. *Eur J Pharmacol.* 1990; 185(2-3): 187-93.
35. Caprioli RM, Lin SN. Online Analysis of Penicillin Blood-Levels in the Live Rat by Combined Microdialysis Fast-Atom Bombardment Mass Spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(1): 240-3.
36. Deguchi Y, Terasaki T, Kawasaki S, Tsuji A. Muscle Microdialysis as a Model Study to Relate the Drug Concentration in Tissue Interstitial Fluid and Dialysate. *Journal of Pharmacobio-Dynamics.* 1991; 14(8): 483-92.

37. Deleu D, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y. In vivo Pharmacokinetics of Levodopa and 3-O-Methyldopa in Muscle - a Microdialysis Study. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1991; 344(5): 514-9.
38. Lunte CE, Scott DO, Kissinger PT. Sampling Living Systems Using Microdialysis Probes. *Anal Chem.* 1991; 63(15): A773
39. Morrison PF, Bungay PM, Hsiao JK, Ball BA, Mefford IN, Dedrick RL. Quantitative Microdialysis - Analysis of Transients and Application to Pharmacokinetics in Brain. *J Neurochem.* 1991; 57(1): 103-19.
40. Steele KL, Scott DO, Lunte CE. Pharmacokinetic Studies of Aspirin in Rats Using In vivo Microdialysis Sampling. *Anal Chim Acta.* 1991; 246(1):181-6.
41. Teltingdiaz M, Scott DO, Lunte CE. Intravenous Microdialysis Sampling in Awake, Freely-Moving Rats. *Anal Chem.* 1992; 64(7): 806-10.
42. Wong SL, Wang YF, Sawchuk RJ. Analysis of Zidovudine Distribution to Specific Regions in Rabbit Brain Using Microdialysis. *Pharm Res.* 1992; 9(3): 332-8.
43. Yokel RA, Allen DD, Burgio DE, McNamara PJ. Antipyrine as a Dialyzable Reference to Correct Differences in Efficiency among and within Sampling Devices During In vivo Microdialysis. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.* 1992; 27(3): 135-42.
44. KH, Arya A, Arriola DM, Bungay PM, Morrison PF, Dedrick RL. Microdialysis Study of Zidovudine (Azt) Transport in Rat-Brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993; 267(3): 1227-36.
45. Golden PL, Brouwer KR, Pollack GM. Assessment of Valproic Acid Serum Cerebrospinal-Fluid Transport by Microdialysis. *Pharm Res.* 1993; 10(12): 1765-71.
46. Deleu D, Sarre S, Michotte Y, Ebinger G. Simultaneous in-Vivo Microdialysis in Plasma and Skeletal-Muscle - a Study of the Pharmacokinetic Properties of Levodopa by Noncompartmental Analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1994; 83(1): 25-8.
47. Patsalos PN, Abed WT, Alavijeh MS, Oconnell MT. The Use of Microdialysis for the Study of Drug Kinetics - Some Methodological Considerations Illustrated with Antipyrine in Rat Frontal-Cortex. *Br J Pharmacol.* 1995; 115(3): 503-9.
48. Elmquist WF, Sawchuk RJ. Application of Microdialysis in Pharmacokinetic Studies. *Pharm Res.* 1997; 14(3): 267-88.
49. Scheyer RD, During MJ, Spencer DD, Cramer JA, Mattson RH. Measurement of Carbamazepine and Carbamazepine Epoxide in the Human Brain Using in-Vivo Microdialysis. *Neurology.* 1994; 44(8):1469-72.
50. Scheyer RD, During MJ, Hochholzer JM, Spencer DD, Cramer JA, Mattson RH. Phenytoin Concentrations in the Human Brain an in-Vivo Microdialysis Study. *Epilepsy Res.* 1994; 18(3): 227-32.
51. Muller M, Brunner M, Schmid R, Putz EM, Schmiedberger A, Wallner I, et al. Comparison of Three Different Experimental Methods for the Assessment of Peripheral Compartment Pharmacokinetics in Humans. *Life Sciences.* 1998; 62(15): PL227-PL34.
52. Kitano M, Sakamoto H, Das K, Komaki T, Kudo M. Eus-Guided in Vivo Microdialysis of the Pancreas: A Novel Technique with Potential Diagnostic and Therapeutic Application. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(1): 176-9.
53. Waldenstrom A, Haney M, Biber B, Kaviani-pour M, Moritz T, Stranden P, et al. Ischaemic Preconditioning Is Related to Decreasing Levels of Extracellular Adenosine That May Be Metabolically Useful in the at-Risk Myocardium: An Experimental Study in the Pig. *Acta Physiol (Oxf).* 2010; 199(1): 1-9.

54. Kavianipour M, Wikstrom G, Ronquist G, Waldenstrom A. Validity of the Microdialysis Technique for Experimental in Vivo Studies of Myocardial Energy Metabolism. *Acta Physiol Scand.* 2003; 179(1): 61-5.
55. Kavianipour M, Wikstrom G, Ronquist G, Waldenstrom A. Validity of Elevated Interstitial Levels of Taurine as a Predictor of Myocardial Ischemic Injury. *Amino Acids.* 2004; 27(1): 107-11.
56. Kavianipour M, Ronquist G, Wikstrom G, Waldenstrom A. Ischaemic Preconditioning Alters the Energy Metabolism and Protects the Ischaemic Myocardium in a Stepwise Fashion. *Acta Physiol Scand.* 2003; 178(2): 129-37.
57. Kavianipour M, Ronquist G, Wikstrom G, Waldenstrom A. 8'-Aminoguanosine Inclusion Results in Enhanced Efflux of Taurine in Preconditioned Ischemic Myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41(2): 240-8.
58. Kavianipour M, Ehlers MR, Malmberg K, Ronquist G, Ryden L, Wikstrom G, et al. Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) Amide Prevents the Accumulation of Pyruvate and Lactate in the Ischemic and Non-Ischemic Porcine Myocardium. *Peptides.* 2003; 24(4): 569-78.
59. Abrahamsson P, Aberg AM, Johansson G, Winso O, Waldenstrom A, Haney M. Detection of Myocardial Ischaemia Using Surface Microdialysis on the Beating Heart. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011; 31(3): 175-81.
60. Deeba S, Corcoles EP, Hanna BG, Pareskevas P, Aziz O, Boutelle MG, et al. Use of Rapid Sampling Microdialysis for Intraoperative Monitoring of Bowel Ischemia. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(9): 1408-13.
61. Sommer T. Microdialysis of the Bowel: The Possibility of Monitoring Intestinal Ischemia. *Expert Rev Med Devices.* 2005; 2(3): 277-86.
62. Rixen D, Raum M, Holzgraefe B, Schafer U, Hess S, Tenhunen J, et al. Local Lactate and Histamine Changes in Small Bowel Circulation Measured by Microdialysis in Pig Hemorrhagic Shock. *Shock.* 2002; 18(4): 355-9.
63. Cibicek N, Zivna H, Vrublova E, Cibicek J, Cermakova E, Palicka V. Gastric Submucosal Microdialysis in the Detection of Rat Stomach Ischemia-a Comparison of the (3)H(2)O Efflux Technique with Metabolic Monitoring. *Physiol Meas.* 2010; 31(10): 1355-68.
64. Konagaya T, Bernsand M, Norlen P, Hakanson R. Mobilization of Rat Stomach Ecl-Cell Histamine in Response to Short- or Long-Term Treatment with Omeprazole and/or Yf 476 Studied by Gastric Submucosal Microdialysis in Conscious Rats. *Br J Pharmacol.* 2001; 133(1): 37-42.
65. Theodorou D, Drimousis PG, Larentzakis A, Papalois A, Toutouzas KG, Katsaragakis S. The Effects of Vasopressors on Perfusion of Gastric Graft after Esophagectomy. An Experimental Study. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(9): 1497-501.
66. Horer T, Norgren L, Jansson K. Complications but Not Obesity or Diabetes Mellitus Have Impact on the Intraperitoneal Lactate/Pyruvate Ratio Measured by Microdialysis. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45(1):115-21.
67. Waelgaard L, Thorgersen EB, Line PD, Foss A, Mollnes TE, Tonnessen TI. Microdialysis Monitoring of Liver Grafts by Metabolic Parameters, Cytokine Production, and Complement Activation. *Transplantation.* 2008; 86(8): 1096-103.
68. Chaurasia CS. In Vivo Microdialysis Sampling: Theory and Applications. *Biomed Chromatogr.* 1999; 13(5): 317-32.
69. Stahl M, Bouw R, Jackson A, Pay V. Human Microdialysis. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 2002; 3(2): 165-78. 123

70. Sasongko L, Williams KM, Ramzan I, McLachlan AJ. Assessment of in Vitro and in Vivo Recovery of Gallamine Using Microdialysis. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2000; 44(3): 519-25.
71. Abrahamsson P, Winso O. An Assessment of Calibration and Performance of the Microdialysis System. *J Pharm Biomed Anal*. 2005; 39(3-4): 730-4.
72. Abrahamsson P, Johansson G, Aberg AM, Haney M, Winso O. Optimised Sample Handling in Association with Use of the Cma 600 Analyser. *J Pharm Biomed Anal*. 2008; 48(3): 940-5.
73. Wages SA, Church WH, Justice JB, Jr. Sampling Considerations for on-Line Microbore Liquid Chromatography of Brain Dialysate. *Anal Chem*. 1986; 58(8): 1649-56.
74. Riley CM, Ault, J.M. Jr, Lunte, C.E. In: Riley CM, Lough, W.J., Wainer, I.W. , editor. *Pharmaceutical and Biomedical Applications of Liquid Chromatography*. New York: Elsevier; 1994. p. 193-240.
75. Ungerstedt U, Rostami E. Microdialysis in Neurointensive Care. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(18): 2145-52.
76. Goodman JC, Robertson CS. Microdialysis: Is It Ready for Prime Time? *Curr Opin Crit Care*. 2009; 15(2): 110-7.
77. Hsiao, J.K., et al., Effects of different semipermeable membranes on in vitro and in vivo performance of microdialysis probes. *J Neurochem*, 1990. 54(4): p. 1449-52.
78. Chaurasia, C.S., et al., AAPS-FDA workshop white paper: microdialysis principles, application and regulatory perspectives. *Pharm Res*, 2007. 24(5): p. 1014-25.
79. Agneta Eliason. *Microdialysis-principles of recovery* Copyright by CMA/Microdialysis AB. Stockholm, Sweden, 1991.
80. Shippenberg, T.S. and A.C. Thompson, *Overview of microdialysis*. *Curr Protoc Neurosci*, 2001. Chapter 7: p. Unit7.1.
81. Bungay, P.M., et al., Utilizing transmembrane convection to enhance solute sampling and delivery by microdialysis: theory and in vitro validation. *J Memb Sci*, 2010. 348(1-2): p. 131-149.
82. Bungay, P.M., et al., Probe calibration in transient microdialysis in vivo. *Pharm Res*, 2001. 18(3): p. 361-6.
83. Bungay, P.M., P.F. Morrison, and R.L. Dedrick, Steady-state theory for quantitative microdialysis of solutes and water in vivo and in vitro. *Life Sci*, 1990. 46(2): p. 105-19.
84. Abrahamsson P, Johansson G, Aberg AM, Haney M, Winso O. Optimised Sample Handling in Association with Use of the Cma 600 Analyser. *Pharm Biomed Anal*. 2008; 48(3): 940-5.
85. Chaurasia CS. *In Vivo Microdialysis Sampling: Theory and Applications*. *Biomed Chromatogr*. 1999; 13(5): 317-32.
86. Ungerstedt U, Rostami E. Microdialysis in Neurointensive Care. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(18): 2145-52.
87. Goodman JC, Robertson CS. Microdialysis: Is It Ready for Prime Time? *Curr Opin Crit Care*. 2009; 15(2): 110-7.
88. Hlatky, R., et al., Patterns of energy substrates during ischemia measured in the brain by microdialysis. *J Neurotrauma*, 2004. 21(7): p. 894-906.
89. Hillered, L., et al., Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. 64(4): p. 486-91.
90. Reinstrup, P., et al., Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery*, 2000. 47(3): p. 701-9; discussion 709-10.

91. Belli, A., et al., Metabolic failure precedes intracranial pressure rises in traumatic brain injury: a microdialysis study. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008. 150(5): p. 461-9; discussion 470.
92. Bursa, F. and L. Pleva, Anaerobic metabolism associated with traumatic hemorrhagic shock monitored by microdialysis of muscle tissue is dependent on the levels of hemoglobin and central venous oxygen saturation: a prospective, observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2014. 22: p. 11.
93. Waelgaard, L., et al., Microdialysis for monitoring inflammation: efficient recovery of cytokines and anaphylotoxins provided optimal catheter pore size and fluid velocity conditions. *Scand J Immunol*, 2006. 64(3): p. 345-52.
94. Hubing, K.A., et al., Nitric oxide synthase inhibition attenuates cutaneous vasodilation during postmenopausal hot flash episodes. *Menopause*, 2010. 17(5): p. 978-82.
95. Sjogren, F. and C. Anderson, Sterile trauma to normal human dermis invariably induces IL1beta, IL6 and IL8 in an innate response to "danger". *Acta Derm Venereol*, 2009. 89(5): p. 459-65.
96. Stähle L. Microdialysis in pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1993; 18(1):89-96.
97. Joukhadar C, Müller M. Microdialysis: current applications in clinical pharmacokinetic studies and its potential role in the future. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(9):895-913.
98. Hammarlund-Udenaes M. The use of microdialysis in CNS drug delivery studies. Pharmacokinetic perspectives and results with analgesics and antiepileptics. *Adv Drug Deliv Rev*.2000; 45(2-3):283-94.
99. Liu X, Kruger PS, Roberts MS. How to Measure Pharmacokinetics in Critically Ill Patients? *CurrPharm Biotechnol*. 2011 May 2010
100. De Mesquita S, Beinfeld MC, Crawley JN. Microdialysis as an approach to quantitate the release of neuropeptides. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990; 14:5-15.
101. De Lange EC, Danhof M, de Boer AG, et al. Studies on drug transport across the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997;25(1):27-49.
102. Young AM. Intracerebral microdialysis in the study of physiology and behaviour. *Rev Neurosci*. 1993; 4(4):373-95.
103. Engstrom, M., et al., Intracerebral microdialysis in severe brain trauma: the importance of catheter location. *J Neurosurg*, 2005. 102(3): p. 460-9.
104. Bellander, B.M., et al., Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med*, 2004. 30(12): p. 2166-9.
105. Reinstrup, P., et al., Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery*, 2000. 47(3): p. 701-9; discussion 709-10.
106. Smith, M., I. Neurocritical care: has it come of age? *Br J Anaesth*, 2004. 93(6): p. 753-5.
107. Teasdale, G.M. and D.I. Graham, Craniocerebral trauma: protection and retrieval of the neuronal population after injury. *Neurosurgery*, 1998. 43(4): p. 723-37; discussion 737-8.
108. Schulz, M.K., et al., Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2000. 93(5): p. 808-14.
109. Andrews PJ, Citerio G, Longhi L, Polderman K, Sahuquillo J, Vajkoczy P. NeuroIntensive Care and Emergency Medicine (NICEM) Section of the European Society of Intensive Care Medicine. NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease. *Intensive Care Med*. 2008 Aug; 34(8):1362-70.

110. Lafontan, M., et al., Adrenergic receptors and fat cells: differential recruitment by physiological amines and homologous regulation. *Obes Res*, 1995. 3 Suppl 4: p. 507s-514s.
111. Bahlmann L, Wagner K, Heringlake M, et al. Department of Anesthesiology, Medical University of Lübeck, Germany. Subcutaneous microdialysis for metabolic monitoring in abdominal aortic surgery. *J Clin Monit Comput*. 2002; 17(5):309-12.
112. Dimopoulou I, Nikitas N, Orfanos SE et al. Second Department of Critical Care Medicine, Attikon Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece. Kinetics of adipose tissue microdialysis-derived metabolites in critically ill septic patients: associations with sepsis severity and clinical outcome. *Shock*. 2011; 35(4):343-8.
113. Brix M, Muret P, Mac-Mary S, et al. Early bedside detection of ischemia and rejection in livertransplants by microdialysis. *Liver Transpl*. 2012; 12.
114. Möller F, Liska J, Eidhagen F, et al. Intravascular microdialysis as a method for measuring glucose and lactate during and after cardiac surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5(5):1099-107.
115. Brix M, Muret P, Mac-Mary S, et al. Microdialysis of cutaneous free flaps to monitor results of maxillofacial surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006; 107(1):31-7.
116. Samuelsson, A., I. Steinvall, and F. Sjöberg, Microdialysis shows metabolic effects in skin during fluid resuscitation in burn-injured patients. *Crit Care*, 2006. 10(6): p. R172.
117. Verdant, C.L., et al., Prediction of postoperative complications after urgent laparotomy by intraperitoneal microdialysis: A pilot study. *Ann Surg*, 2006. 244(6): p. 994-1002.
118. Joukhadar, C., et al., Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 2001. 29(2): p. 385-91.
119. Levy, B., et al., Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*, 2005. 365(9462): p. 871-5.
120. Knaus, W.A., et al., APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985. 13(10): p. 818-29.
121. Vincent, J.L., et al., Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 1998. 26(11): p. 1793-800.
122. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
123. Ilias, I., et al., Evidence of Subcutaneous Tissue Lipolysis Enhancement by Endogenous Cortisol in Critically Ill Patients Without Shock. *In Vivo*, 2015. 29(4): p. 497-9.
124. Ilias, I., et al., Adipose tissue lipolysis and circulating lipids in acute and subacute critical illness: effects of shock and treatment. *J Crit Care*, 2014. 29(6): p. 1130.e5-9.
125. Nikitas, N., et al., Elevated adipose tissue lactate to pyruvate (L/P) ratio predicts poor outcome in critically ill patients with septic shock: a microdialysis study. *Minerva Anesthesiol*, 2013. 79(11): p. 1229-37.
126. Kopterides, P., et al., Interrelationship between blood and tissue lactate in a general intensive care unit: a subcutaneous adipose tissue microdialysis study on 162 critically ill patients. *J Crit Care*, 2012. 27(6): p. 742.e9-18.
127. Kopterides, P., et al., Microdialysis-assessed interstitium alterations during sepsis: relationship to stage, infection, and pathogen. *Intensive Care Med*, 2011. 37(11): p. 1756-64.
128. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. *Septicemia in U.S. Hospitals*, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.

129. Angus DC, Linde-Zwirble WT, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
130. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011;140: 1223-31.
131. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012, *Critical Care Medicine*, February 2013 • Volume 41 • Number 2.
132. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
133. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009; 13:120.
134. 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.
135. 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* 2006; 10:R42.
136. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329.
137. 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.
138. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:410.
139. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, et al. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA* 2000; 284:2762.
140. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.
141. Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence AND severity? *Crit Care Med* 2007; 35:1414.
142. Miller RR 3rd, Dong L, Nelson NC, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:77.
143. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40:754.
144. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:625.
145. Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, et al. The GENESIS project (GENERALized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med* 2013; 28:355.
146. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496.
147. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5 year study. *Intensive Care Med* 2014; 40:1623.
148. Nessler N, Defontaine A, Launey Y, et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39:881.
149. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29:87.

150. Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1 year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:62.
151. Leligdowicz A, Dodek PM, et al Co-operative antimicrobial therapy of septic shock database research G, (2014) Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1204–1213.
152. Ranieri VM, Thompson BT, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;366:2055-2064.
153. Abraham E, Reinhart K, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-247.
154. 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.
155. Opal SM, Garber GE, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 2003;37:50-58.
156. Vincent JL, Rello J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329.
157. Shorr AF, Tabak YP, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
158. Labelle A, Juang P, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2012; 40:2016.
159. Bassetti M, Righi E, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40:839.
160. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235- 43.
161. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:32-43.
162. Derek C. Angus, Tom van der Poll. Sepsis and Septic Shock, *N Engl J Med* 2013;369:840-51.
163. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140:805-20.
164. Tang D, Kang R, et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2012 Sep;249(1):158-75.
165. Drenth JPH, van Der Meer JWM. The inflammasome a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006;355:730–2.
166. T Calandra, Thierry R. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nature Reviews Immunology* 3, 791-800 October 2003.
167. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine Seventh Edition.
168. J-L Vincent, E Abraham, P Kochanek, F A. Moore, Textbook of Critical Care, 6th Edition
169. Li-Na Jiang, Yong-Ming Yao, Zhi-Yong Sheng. The Role of Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sepsis and Its Clinical Implication. *J of interferon & cytokine research* Volume 32, Number 8, 2012.
170. SL. Gaffen. Structure and signalling in the IL-17 receptor superfamily *Nat Rev Immunol.* 2009 August; 9(8): 556.
171. Miller AC, Rashid RM, Elamin EM: The 'T' in trauma: the helper T-cell response and the role of immunomodulation in trauma and burn patients. *J. Trauma* 63, 1407–1417 (2007).
172. Hotchkiss RS, Tinsley KW, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001;166:6952-63.
173. Reddy RC, Standiford TJ Effects of sepsis on neutrophil chemotaxis *Curr Opin Hematol.* 2010 Jan;17(1):18-24

174. Siegel JH. Relations between circulatory and metabolic changes in sepsis. *Annu Rev Med* 1981;32:175-94.
175. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
176. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, Tonnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol* 2004;75:413-21.
177. Ferrando AA, Chinkes DL, Wolf SE, Matin S, Herndon DN, Wolfe RR. A submaximal dose of insulin promotes net skeletal muscle protein synthesis in patients with severe burns. *Ann Surg* 1999;229:11-8.
178. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.107
179. Gallin JI, Kaye D, O'Leary WM. Serum lipids in infection. *N Engl J Med* 1969;281:1081-6.
180. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006;22:151-9, viii.
181. Kruger PS. Forget glucose: what about lipids in critical illness? *Crit Care Resusc* 2009;11:305-9.
182. Luthold S, Berneis K, Bady P, Muller B. Effects of infectious disease on plasma lipids and their diagnostic significance in critical illness. *Eur J Clin Invest* 2007;37:573-9.
183. Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:39-58.
184. Oh's Intensive Care Manual, 7th Edition.
185. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Sepsis associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37:S331.
186. Taylor FB Jr, Toh CH, et al Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001, 86(5): 1327-30.
187. Vincent JL, Sakr Y, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*.2006;16:344–353.
188. Knox DB, Lanspa MJ, et al. Phenotypic clusters within sepsis associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2015;41:814-22.
189. Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:354.
190. Casserly B, Phillips GS, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567.
191. Rivers E, Nguyen B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368.
192. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683.
193. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in σ ; ζ with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412.
194. Perner A, Haase N, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124.
195. Brunkhorst FM, Engel C, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125.

196. RG. Gupta, S M. Hartigan, Early goal-directed resuscitation of patients with septic shock: current evidence and future directions. *Critical Care* 2015, 19:286.
197. Holst LB, Haase N, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381.
198. Jones AE, Shapiro NI, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739.
199. Liu V, Morehouse JW, Soule J, et al. Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:466.
200. Brun-Buisson C, Doyon F, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274:968.
201. Kumar A et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Jun; 34:1589-96.
202. Johnson MT, Reichley R, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859.
203. Verhoef J, Hustinx WM, et al. Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:167.
204. Ibbald WJ, Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:394.
205. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742.
206. Ibrahim EH, Sherman G, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146.
207. Harbarth S, Garbino J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; 115:529.
208. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med* 2012;40:1404-1409.
209. D. C. Angus, A. E. Barnato, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Medicine* September 2015, Volume 41, Issue 9, pp 1549-1560.
210. Mouncey PR, Osborn TM, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301.
211. Gu WJ, Wang F, Bakker J, Tang L, Liu JC: The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis – earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014, 18:570.
212. Mitchell M Levy Early goal-directed therapy: what do we do now? *Crit Care*. 2014; 18(6): 705.
213. Russell J, M. Hmøller, D. Annane Early goal-directed therapy: from discovery through enthusiasm to equipoise? *Intensive Care Medicine* 2015, Vol 41, Issue 9, pp 1676-1678.
214. A. K. Jaehne et al Early goal-directed therapy in the treatment of sepsis: the times have changed but not the therapy and benefit to patients *Intensive Care Medicine* September 2015, Volume 41, Issue 9, pp 1727-1728.
215. Knaus WA. In support of prognostic scoring systems. In: Farmer JC (ed) *Problems in critical care. Prognostic scoring systems in the ICU*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1989:671–680

216. Bouch C, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008, 8(5) The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia.
217. Armaganidis A. Intensive care in developed and developing countries: are comparisons of ICU performance meaningful? *Intens Care Med* 1998, 24:1126–1128
218. Watts CM, Knaus WA. The case for using objective scoring systems to predict intensive care unit outcome. *Crit Care Clin* 1994, 10:73–89
219. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
220. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1297-1310
221. Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003; 31 (11):2579-84.
222. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981; 9:591–7.
223. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil P, Mathieu D. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984, 12:975–976
224. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II. A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13:818–29.
225. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993, 270:2957–2963
226. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos GP. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991, 100:1619–1636
227. Moreno RPJ. Performance of the ICU. Are we able to measure it? (Dissertation) Groningen, the Netherlands, University of Groningen, 1997:7
228. Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L, Scholten T. Comparison of acute physiology and chronic health evaluations II and III and simplified acute physiology score II: a prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German interdisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:26-33
229. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800
230. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, de Mendonca A, Bruining H. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-71
231. Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin* 2000; 16: 353-366
232. Acharya SP, Pradhan B, Marhatta MN. Application of “the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score” in predicting outcome in ICU patients with SIRS, *Kathmandu University Medical Journal* 2007, 5(4) 20, 475-483

233. Jones AE, Fitch MT, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation, *Crit Care Med*. 2009; 37(5): 1649–1654.
234. T. S. Walsh, M. Garrioch, C. Maciver, R. J. Lee, F. MacKirdy, D. B. McClelland, et al., "Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines," *Transfusion*, vol. 44, pp. 1405-11, Oct 2004.
235. J. L. Vincent, J. F. Baron, K. Reinhart, L. Gattinoni, L. Thijs, A. Webb, et al., "Anemia and blood transfusion in critically ill patients," *JAMA*, vol. 288, pp. 1499-507, Sep 25 2002.
236. D. F. Brophy, S. E. Harpe, D. E. Carl, and G. M. Brophy, "An Epidemiological Study of Anemia and Renal Dysfunction in Patients Admitted to ICUs across the United States," *Anemia*, vol. 2012, p. 938140, 2012.
237. H. L. Corwin, A. Gettinger, R. G. Pearl, M. P. Fink, M. M. Levy, E. Abraham, et al., "The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States," *Crit Care Med*, vol. 32, pp. 39-52, Jan 2004.
238. J. L. Vincent, "Which carries the biggest risk: Anaemia or blood transfusion?," *Transfus Clin Biol*, vol. 22, pp. 148-50, Aug 2015.
239. C. Villanueva, A. Colomo, A. Bosch, M. Concepcion, V. Hernandez-Gea, C. Aracil, et al., "Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding," *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 11-21, Jan 3 2013.
240. A. Retter, D. Wyncoll, R. Pearse, D. Carson, S. McKechnie, S. Stanworth, et al., "Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients," *Br J Haematol*, vol. 160, pp. 445-64, Feb 2013.
241. D. R. Spahn, B. Bouillon, V. Cerny, T. J. Coats, J. Duranteau, E. Fernandez-Mondejar, et al., "Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline," *Crit Care*, vol. 17, p. R76, 2013.
242. O. M. Theusinger, C. Madjdpour, and D. R. Spahn, "Resuscitation and transfusion management in trauma patients: emerging concepts," *Curr Opin Crit Care*, vol. 18, pp. 661-70, Dec 2012.
243. B. J. Hunt, S. Allard, D. Keeling, D. Norfolk, S. J. Stanworth, K. Pendry, et al., "A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage," *Br J Haematol*, vol. 170, pp. 788-803, Sep 2015.
244. R. M. Kaufman, B. Djulbegovic, T. Gernsheimer, S. Kleinman, A. T. Tinmouth, K. E. Capocelli, et al., "Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB," *Ann Intern Med*, vol. 162, pp. 205-13, Feb 3 2015.
245. J. L. Carson, B. J. Grossman, S. Kleinman, A. T. Tinmouth, M. B. Marques, M. K. Fung, et al., "Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*," *Ann Intern Med*, vol. 157, pp. 49-58, Jul 3 2012.
246. Corwin HL, Krantz SB (2000) Anemia of the critically ill: acute anemia of chronic disease. *Crit Care Med* 28:3098–3099
247. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL (2003) Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 31:406–410
248. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–417
249. Blood Observational Study Investigators of ANZICS-Clinical Trials Group, Westbrook A, Pettila V, Nichol A, Bailey MJ, Syres G, Murray L, Bellomo R, Wood E, Phillips LE, Street A, French C,

- Orford N, Santamaria J, Cooper DJ (2010) Transfusion practice and guidelines in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 36:1138–1146
250. Wang JK, Klein HG (2010) Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang* 98:2–11
251. Vincent J-L, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D, ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499–1507
252. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ (2004) The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32:39–52
253. Oliver E, Carrio ML, Rodriguez-Castro D, Javierre C, Farrero E, Torrado H, Castells E, Ventura JL (2009) Relationships among haemoglobin level, packed red cell transfusion and clinical outcomes in patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 35:1548–1555
254. Mohnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Bottiger BW, Levin J, Mangano DT, Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group (2011) Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 37:97–109
255. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
256. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL, International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee, American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, Canadian Critical Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36:296–327
257. Orlov D, O'Farrell R, McCluskey SA, Carroll J, Poonawala H, Hozhabri S, Karkouti K (2009) The clinical utility of an index of global oxygenation for guiding red blood cell transfusion in cardiac surgery. *Transfusion* 49:682–688
258. Vallet B, Adamczyk S, Barreau O, Lebuffe G (2007) Physiologic transfusion triggers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21:173–181
259. Vallet B, Robin E, Lebuffe G (2010) Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *CritCare* 14:213
260. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98–104
261. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, Creteur J, Gullo A, Vincent JL, De Backer D (2007) Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 35:1639–1644
262. Creteur J, Neves AP, Vincent JL (2009) Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care* 13:S11

263. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deutschman CS (2010) Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin* 26:567–575
264. Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, Timofeev I, Menon DK, Gupta AK (2009) The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 37:1074–1078
265. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 31:1250–1256
266. Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, Giannikopoulos G, Vaki I, Maravitsa P, Adamis S, Alexiou Z, Andrianopoulos G, Antonopoulou A, Athanassia S, Baziaka F, Charalambous A, Christodoulou S, Dimopoulou I, Floros I, Giannitsioti E, Gkanas P, Ioakeimidou A, Kanellakopoulou K, Karabela N, Karagianni V, Katsarolis I, Kontopithari G, Kopterides P, Koutelidakis I, Koutoukas P, Kranidioti H, Lignos M, Louis K, Lymberopoulou K, Mainas E, Marioli A, Massouras C, Mavrou I, Mpalla M, Michalia M, Mylona H, Mytas V, Papanikolaou I, Papanikolaou K, Patrani M, Perdios I, Plachouras D, Pistiki A, Protopapas K, Rigaki K, Sakka V, Sartzi M, Skouras V, Souli M, Spyridaki A, Strouvalis I, Tsaganos T, Zografos G, Mandragos K, Klouva-Molyvdas P, Maggina N, Giamarellou H, Armaganidis A, Giamarellos-Bourboulis EJ (2010) Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Crit Care* 14:R96
267. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007) GPower 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39:175–191
268. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269:3024–3029
269. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J, Denny C, Silliman CC (1999) Age of transfused blood is an independent risk factor for post injury multiple organ failure. *Am J Surg* 178:570–572
270. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Bucchese G, Simion D, Chierago ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–955
271. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D (2010) Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 16:250–254
272. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM (2009) Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med* 35:671–677
273. Pottecher J, Deruddre S, Teboul JL, Georger JF, Laplace C, Benhamou D, Vicaut E, Duranteau J (2010) Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 36:1867–1874
274. Lelubre C, Vincent JL (2011) Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care* 1:43
275. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG (2007) Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H1065–H1071
276. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, Davies A, Stachowski E, Reade MC, Bailey M, Cooper DJ (2010) Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 14:R25

277. Pojar M, Mandak J, Cibicek N, Lonsky V, Dominik J, Palicka V, Kubicek J(2008) Peripheral tissue metabolism during off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery:the microdialysis study. *Eur J Cardiothorac Surg* 33:899–905
278. Timofeev I, Carpenter KL, Nortje J, Al-Rawi PG, O’Connell MT, Czosnyka M, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, Kirkpatrick PJ, Gupta AK, Hutchinson PJ (2011) Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain* 134:484–494
279. Hollenberg SM (2010) Think locally: evaluation of the microcirculation in sepsis. *Intensive Care Med* 36:1807–1809