

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ CRP ΚΑΙ
ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΒΑΡΙΑ ΣΗΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΛΑΜΠΡΟΥ ΘΩΜΑΪΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2020**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Λάμπρου Θωμαΐδος

Εξεταστική Επιτροπή

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Λάμπρου Θωμαΐδος, συνεδρίασε σήμερα/...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας. Λάμπρου Θωμαΐδος με τίτλο **«ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ CRP ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΒΑΡΙΑ ΣΗΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»** είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

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

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

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Τούτουζας Κωνσταντίνος , Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____
- Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Επεμβατική καρδιολογία» της Ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πριν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που όχι μόνο με ενέπνευσαν με το παράδειγμα τους αλλά και με στήριξαν έμπρακτα ώστε να επιτευχθεί η πραγματοποίησή της.

Πρώτο από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής εργασίας, τον καθηγητή κύριο Κωνσταντίνο Τούτουζα για την αρωγή και την υπομονή που επέδειξε ώστε να περατωθεί αυτή η προσπάθεια.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή καρδιολογίας κύριο Δημήτρη Τούσουλη και την καθηγήτρια κυρία Ελένη Κυρίτση οι οποίοι με τα πλούσια ακαδημαϊκά προσόντα και με το ήθος τους όχι μόνο συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας αλλά δέχτηκαν να αποτελούν μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη διευθύντρια της Α΄ παθολογικής κλινικής του Θριασίου Νοσοκομείου κυρία Στυλιανή Συμπάρδη καθώς η συμβολή της στη συλλογή και την επεξεργασία του δείγματος ήταν καθοριστική. Επίσης με το προσωπικό κι επιστημονικό ήθος της αποτελεί παράδειγμα προς μίμηση.

Αφιερώνεται στην κόρη μου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
ΣΗΨΗ	10
Ορισμοί – Βασικές Έννοιες	10
Επιδημιολογία της σήψης	14
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ	22
Αιτιολογία – Παθογένεια	22
Διάγνωση.....	25
SOFA/qSOFA Score	25
Θεραπεία	29
ΣΗΨΗ: ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΚΑΙ	
ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ	32
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	35
ΣΚΟΠΟΣ	36
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	37
Μεθοδολογία	37
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	37
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	37
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	39
Περιγραφικά Αποτελέσματα	39
Στατιστικά Αποτελέσματα	39
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ	42
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	46
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	57
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	57
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	59
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	63

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπήρξε σημαντική εξέλιξη στον ορισμό και τη διαχείριση της σήψης τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Αυτό οφείλεται εν μέρει στις εξελίξεις στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι εκδηλώσεις σήψης δεν μπορούν πλέον να αποδοθούν μόνο στον μολυσματικό παράγοντα και στην ανοσοαπόκριση που προκαλεί, αλλά και σε σημαντικές μεταβολές στην πήξη, την ανοσοκαταστολή και τη δυσλειτουργία του οργάνου. Μια επαναστατική αλλαγή στον τρόπο διαχείρισης της σήψης ήταν η υιοθέτηση της πρώιμης θεραπείας. Αυτό περιλαμβάνει την έγκαιρη ταυτοποίηση ασθενών σε κίνδυνο και άμεση θεραπεία με αντιβιοτικά, αιμοδυναμική βελτιστοποίηση και κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα. Αυτό συνέβαλε σημαντικά στα συνολικά βελτιωμένα αποτελέσματα των ασθενών με σήψη.^{1,2}

Η έρευνα σχετικά με κλινικά σχετικούς βιοδείκτες σήψης βρίσκεται σε εξέλιξη και δεν έχει ακόμη αποφέρει αποτελεσματικά αποτελέσματα. . Οι εξελίξεις στις τεχνικές ιατρικής ακριβείας και η ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας με στόχο τον περιορισμό των υπερβολών των φλεγμονωδών και πηκτικών καταρρακτών προσφέρουν δυνητικά βιώσιμους δρόμους για μελλοντική έρευνα.^{1,2}

Οι κλινικές εκδηλώσεις και εργαστηριακές εκδηλώσεις της σήψης είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού σε λοίμωξη και οδηγεί σε έκπτωση λειτουργίας πολλών οργανικών συστημάτων. Το ανωτέρω σύνδρομο αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας, καθώς η εμφάνισή του αφορά τόσο την κοινότητα όσο και νοσηλευόμενους ασθενείς, με υψηλά ποσοστά θνητότητας. Η ενασχόληση επομένως με το συγκεκριμένο ζήτημα παρουσιάζει ιδιαίτερη σημασία για τις υπηρεσίες και το σύστημα υγείας αλλά κυρίως για τον ίδιο τον άνθρωπο, προασπίζοντας το ύψιστο αγαθό της υγείας του.

Πρόκληση για τη διεθνή επιστημονική κοινότητα αποτελεί η εύρεση προγνωστικών δεικτών των οποίων η διακύμανση θα αντιπροσωπεύει με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα την αύξηση της θνητότητας. Έχει μελετηθεί πλήθος παραγόντων, οι οποίοι θα μπορούσαν να αποτελούν προγνωστικούς δείκτες σε ασθενείς με σήψη. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η προκαλσιτονίνη, η πρωτεΐνη C, η ιντερλευκίνη -6, ο χρόνος προθρομβίνης,

ο χρόνος θρομβίνης και το εγκεφαλικό Νατριουρητικό πεπτιδίο και το N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του Εγκεφαλικού Νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-pro BNP). Η αύξηση των τιμών των ανωτέρω και κυρίως της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης παρουσιάζουν συσχέτιση με την αύξηση της θνητότητας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού και τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας ορού σε βαριά σηπτικούς ασθενείς.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος παρατίθενται βασικές έννοιες και σχετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά. Επίσης, αναλύεται ο μηχανισμός της σήψης και τα βασικά στοιχεία εκδήλωσης του συγκεκριμένου μηχανισμού, όπως η αιτιολογία – παθογένεια και οι επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στις υφιστάμενες μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας.

Στο ειδικό μέρος παρατίθεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό και η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα. Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα και η βιβλιογραφία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΗΨΗ

Ορισμοί – Βασικές Έννοιες

Η σήψη είναι ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης που περιγράφει τη συστηματική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού σε μια μολυσματική διαδικασία που μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία οργάνου τελικού σταδίου και θάνατο. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτού του κλινικού συνδρόμου, των εξελίξεων στα αιμοδυναμικά εργαλεία παρακολούθησης και των μέτρων ανάνηψης, η σήψη παραμένει μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια.^{1,2}

Η λέξη σήψη προέρχεται από την ελληνική λέξη «αποσύνθεση» ή «αποσύνθεση» και η πρώτη τεκμηριωμένη χρήση της ήταν πριν από περίπου 2700 χρόνια στα ποιήματα του Ομήρου. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε στα έργα του Ιπποκράτη και του Γαληνού σε μεταγενέστερους αιώνες.³ Το 1800, η «θεωρία μικροβίων» της νόσου σχεδιάστηκε και υπήρξε κάποια αναγνώριση ότι η σήψη προέρχεται από επιβλαβείς μικροοργανισμούς. Ο πρώτος σύγχρονος ορισμός επιχειρήθηκε το 1914 από τον Hugo Schottmüller, ο οποίος έγραψε ότι «σηψαιμία είναι παρούσα εάν έχει αναπτυχθεί μια εστίαση από την οποία τα παθογόνα βακτήρια, συνεχώς ή περιοδικά, εισβάλλουν στη ροή του αίματος με τέτοιο τρόπο ώστε αυτό να προκαλεί υποκειμενικά και αντικειμενικά συμπτώματα».⁴ Κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα, πολλές πειραματικές και κλινικές δοκιμές κατάφεραν να καταδείξουν τη σημασία της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή στις εκδηλώσεις της σήψης^{3,4}.

Παρακάτω, επισημαίνεται η εξέλιξη των σχετικών ορισμών, με χρονικά σημεία σταθμούς τα έτη 1991, 2001 και 2016 όπως παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα.



Σχήμα 1: Χρονική εξέλιξη των ορισμών της σήψης^{5,6}

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τους ορισμούς 1991 όπως είναι ευρύτερα γνωστοί, όπως αυτοί προέκυψαν από τη συνάντηση ομοφωνίας μεταξύ ειδημόνων του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών Θώρακος (American College of Chest Physicians, ACCP) και της Αμερικανικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine, SCCM) ⁷

- Λοίμωξη (Infection): Κλινικό σύνδρομο σχετιζόμενο με μικροβιακό παράγοντα και χαρακτηριζόμενο από την έκλυση φλεγμονώδους απάντησης, ως απόκριση στην παρουσία μικροοργανισμών ή τη διήθηση φυσιολογικά στείρων ιστών ή κοιλοτήτων.
- Βακτηραιμία (Bacteremia): Η παρουσία βιώσιμων βακτηρίων σε καλλιέργεια αίματος.
- Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS): Η κλινική απόκριση σε ποικιλία βλαπτικών καταστάσεων η οποία περιλαμβάνει (χωρίς να περιορίζεται σε αυτά) τουλάχιστον δύο από τα εξής:
 - θερμοκρασία σώματος $> 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$,
 - καρδιακή συχνότητα > 90 παλμών/min,
 - ταχύπνοια, εκδηλούμενη με αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας > 20 αναπνοών/min ή υπεραερισμός, οριζόμενος ως πτώση της PaCO_2 του αρτηριακού αίματος < 32 mm Hg,
 - ποσοτική ή ποιοτική διαταραχή των λευκών αιμοσφαιρίων υπό τη μορφή της λευκοκυττάρωσης ($> 12.000/\text{mm}^3$), λευκοπενίας ($< 4.000/\text{mm}^3$) ή αριστερής στροφής (άωρες μορφές $> 10\%$).
- Σήψη (Sepsis): Η κλινική εκείνη κατάσταση κατά την οποία εκλύεται το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, ως απόκριση σε επιβεβαιωμένη λοιμώδη διαδικασία.
- Σοβαρή σήψη (Severe sepsis): Το κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο η σηπτική διεργασία σχετίζεται με ανάπτυξη οργανικής δυσλειτουργίας (organ dysfunction) ή/και ιστικής υποάρδευσης (hypoperfusion) ή/και υπότασης

σηπτικής αιτιολογίας (sepsis-induced hypotension). Οι διαταραχές της ιστικής άρδευσης περιλαμβάνουν γαλακτική οξέωση, ολιγουρία και οξείες μεταβολές του επιπέδου συνείδησης (χωρίς άλλη προφανή εξήγηση).

- Υπόταση σηπτικής αιτιολογίας (Sepsis-induced hypotension): Πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω των 90 mm Hg, ή μείωση ίση ή μεγαλύτερη των 40 mm Hg από τη βασική τιμή (baseline), απουσία άλλης προφανούς αιτίας (π.χ. καρδιογενούς καταπληξίας).
- Σηπτική καταπληξία (Septic shock): Κλινική υποομάδα της σοβαρής σήψης, κατά την οποία η υπόταση σηπτικής αιτιολογίας ανθίσταται στην επαρκή αναζωογόνηση με υγρά, συνδυαζόμενη ταυτόχρονα με διαταραχές της ιστικής άρδευσης ή/και οργανικές δυσλειτουργίες. Αναλυτικότερα περιλαμβάνει ένα από τα ακόλουθα κριτήρια με συνδυσμό σοβαρής σήψης:
 - Μέση αρτηριακή πίεση <60 mm Hg (ή <80 mm Hg σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης) και αφού έχει χορηγηθεί 40-60 mL/kg N/S 0.9%
 - Ανάγκη χορήγησης ντοπαμίνης >5 mcg/kg/min ή νορεπινεφρίνης ή επινεφρίνης <0.25 mcg/kg/min για συντήρηση ΜΑΠ >60 mm Hg (ή >80 mm Hg σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης).⁸
- Ανθεκτικό σηπτικό σοκ: Ανάγκη χορήγησης ντοπαμίνης >15 mcg/kg/min ή νορεπινεφρίνης ή επινεφρίνης >0.25 mcg/kg/min για συντήρηση μέσης ΑΠ >60 mm Hg (ή >80 mm Hg σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης).⁸
- Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας (Multi-Organ Dysfunction Syndrome, MODS): Η ανάδειξη της διαταραχής της οργανικής λειτουργίας στον βαρέως πάσχοντα ασθενή αποτελεί ένα σύνδρομο για το οποίο η προτεινόμενη ορολογία είναι «σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας». Ο όρος «δυσλειτουργία» αφορά εκείνο το φαινόμενο κατά το οποίο η υφιστάμενη (ή υπολειπόμενη) οργανική λειτουργία αδυνατεί να εξυπηρετήσει την ομοιόσταση.⁷ Διακρίνεται σε:
 - Πρωτοπαθές: Αποτέλεσμα συγκεκριμένης προσβολής όπου η οργανική δυσλειτουργία μπορεί να αποδοθεί απ' ευθείας στο αίτιο (π.χ. ΟΝΑ από ραβδομύλυση) και

- Δευτεροπαθές: Συνέπεια της αντίδρασης του ξενιστή (π.χ ARDS σε παγκρεατίτιδα) ⁸.

Προκειμένου να βελτιωθούν οι προαναφερόμενοι ορισμοί όσον αφορά στην αποτύπωση της καθημερινής κλινικής πράξης, πραγματοποιήθηκε νέα συνάντηση ομοφωνίας μεταξύ πέντε επιστημονικών εταιρειών (Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society και Surgical Infection Society). Από τη συνάντηση προέκυψε επέκταση του καταλόγου των φλεγμονωδών σημείων, συμπτωμάτων και παρακλινικών ευρημάτων προκειμένου να διευκολυνθεί η διάγνωση του SIRS. Επίσης, προστέθηκε το κριτήριο της πτώσης της μέσης αρτηριακής πίεσης κάτω από τα 60 mm Hg, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών⁷

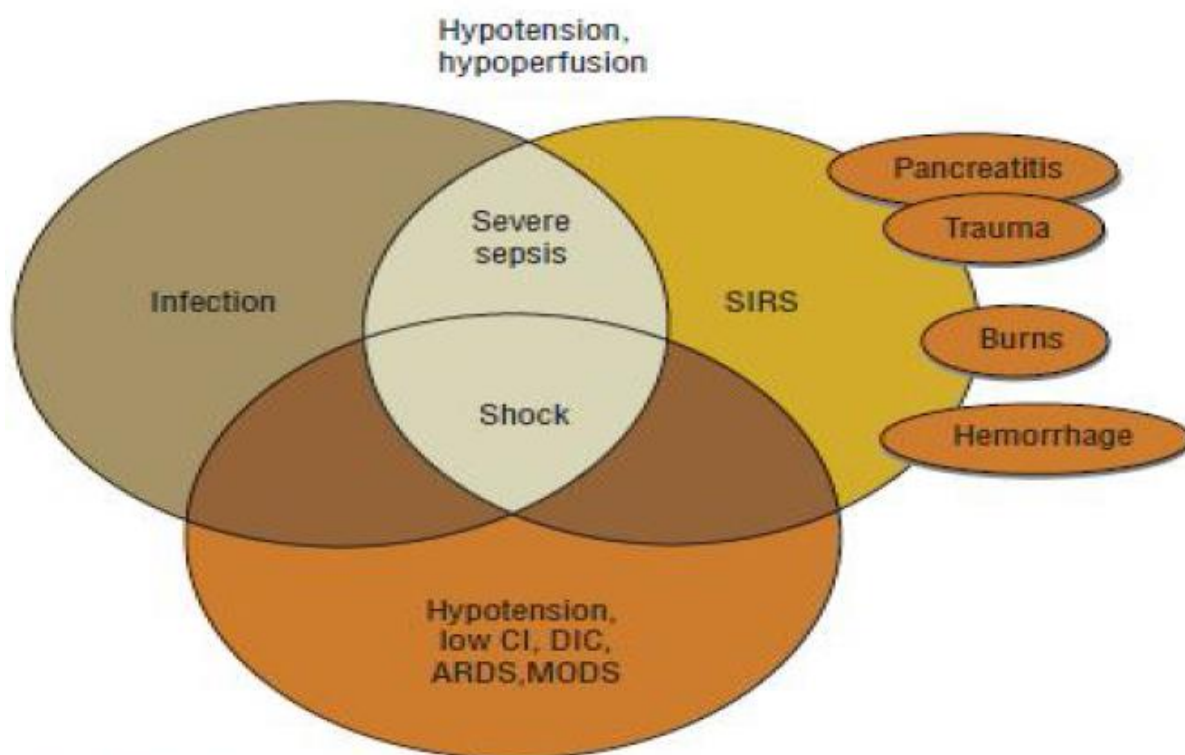
Το 2016 συγκροτήθηκε ομάδα εργασίας 19 επιστημόνων με ειδικότητα στην παθοβιολογία της σήψης, στις σχετικές κλινικές δοκιμές και επιδημιολογία υπό την αιγίδα των επιστημονικών εταιρειών Society of Critical Care Medicine και European Society of Intensive Care Medicine. Οι ορισμοί και τα κλινικά κριτήρια θεωρήθηκαν μέσω σχετικών συναντήσεων, διαδικασιών Delphi, ανάλυση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων υγείας και προωθήθηκαν προς έγκριση από 31 διεθνείς επιστημονικές κοινότητες. Οι βασικές αλλαγές έγκεινται στην προσθήκη των διαγνωστικών «εργαλείων» SOFA/qSOFA καθώς και στην προσαρμογή των ορισμών σήψης, σηπτικού σοκ και οργανικής ανεπάρκειας για τη βελτίωση της κατανόησης και της διαγνωστικής προσέγγισης.⁵

Στις αλλαγές της κλινικής ταξινόμησης σημειώνεται για τη σήψη η προσθήκη του κριτηρίου βαθμολογίας SOFA \geq 2 επί αγνώστου ασθενούς και η αύξηση της βαθμολογίας SOFA \geq 2 επί γνωστού ασθενούς, με τη σήψη να ορίζεται ως μια απειλητική για τη ζωή οργανική ανεπάρκεια που προκαλείται από την μη ρυθμισμένη απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη. Για τη σηπτική καταπληξία σημειώνεται το κλινικό κριτήριο επίπεδα γαλακτικού οξέος \geq 2mmol/l απουσία υποογκαιμίας και η ανάγκη για ινότροπα ώστε η μέση αρτηριακή πίεση \geq 65mmHg, με τη σηπτική καταπληξία να αποτελεί υποκατηγορία σήψης με εκσεσημασμένες κυκλοφορικές, κυτταρικές και μεταβολικές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τη σήψη.⁶

Όσον αφορά στην υιοθέτηση των νέων ορισμών θα πρέπει να ληφθεί υπόψη πως είναι αναγκαία μια περίοδος προσαρμογής, με ζητούμενο τη βελτίωση της

διαδικασίας διάγνωσης των ασθενών (χρήση των νέων «εργαλείων» SOFA/qSOFA για τη διαστρωμάτων του κινδύνου), αλλά και την πραγματοποίηση νέων κλινικών μελετών και την ανάπτυξη νέων θεραπειών^{9,10}

Στο σχήμα που ακολουθεί αποδίδεται παραστατικά υπό μορφή διαγράμματος Venn η συσχέτιση των προαναφερόμενων εννοιών και οι περιοχές της μεταξύ τους επικάλυψης.



Σχήμα 2: Συσχέτιση των σχετικών με τη σήψη εννοιών⁸

Επιδημιολογία της σήψης

Η σημασία της σήψης έχει αναγνωριστεί από την παγκόσμια κοινότητα, αναγνωρίζοντας την έντονη επιδημιολογική της εικόνα. Χαρακτηριστική είναι η δήλωση του Γενικού Διευθυντή του ΠΟΥ Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus σύμφωνα με την οποία «ο κόσμος θα πρέπει επειγόντως να καταβάλει προσπάθειες για τη βελτίωση των δεδομένων που σχετίζονται με τη σήψη και για την αποτελεσματική της διαχείριση μέσω διαγνωστικών εργαλείων και ποιοτικών υπηρεσιών υγείας μέσω ασφαλών πρακτικών εμβολιασμού και φαρμάκων». ¹¹

Σε σχετική μελέτη των Angus et al¹² αναφέρεται η εκτίμηση των 751.000 περιστατικών ετησίως σε εθνικό επίπεδο για τις ΗΠΑ (με ανηγμένα μεγέθη 3 περιστατικών ανά πληθυσμό 1000 ατόμων και 2.26 περιστατικών ανά 100 εξιτήρια

μετά από νοσηλεία σε νοσοκομείο). Από τη συγκεκριμένη εκτίμηση τα 383.000 περιστατικά (51.1%) εισήχθησαν σε ΜΕΘ και πρόσθετα 130.000 περιστατικά (17.3%) έλαβαν αναπνευστική υποστήριξη. Η επίπτωση ήταν ιδιαίτερα αυξημένη για τους ηλικιωμένους (26.2/1,000 για ηλικίες >85 ετών) σε σχέση με τα παιδιά (0.2/1,000). Η θνητότητα ήταν 28.6% (215.000 σε εθνικό επίπεδο), επίσης αυξημένη για τους ηλικιωμένους σε σχέση με τα παιδιά (38.4% και 10% αντίστοιχα). Ο συσχετισμός ηλικίας – επίπτωσης και θνητότητας ήταν μικρότερος στην περίπτωση των γυναικών, με τις διαφορές στη θνητότητα να σχετίζονται με αντίστοιχες διαφορές σε υποκείμενα νοσήματα αλλά και στο είδος της λοίμωξης. Σημαντικό επίσης ήταν το στοιχείο της εκτιμώμενης ετήσιας αύξησης της επίπτωσης (της τάξης του 1,5%).

Στη μελέτη των Lagu et al ¹³ καταγράφηκε μια απότομη μα σταθερή αύξηση των αριθμών των περιστατικών οξείας σήψης σε ενήλικες, από τα 415.280 το 2003 στα 711.736 το 2007 (αύξηση της τάξης του 71%). Η αναλογία των ασθενών με οξεία σήψη και μόνο μία οργανική δυσλειτουργία μειώθηκε από το 51% το 2003 στο 45% το 2007 ($p<0,001$), με την αντίστοιχη αναλογία για τρεις ή περισσότερες οργανικές δυσλειτουργίες παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση ($p<0,001$). Κατά τη συγκεκριμένη περίοδο καταγράφηκε ετήσια μείωση της τάξης του 2% στη θνητότητα για ασθενείς με οξεία σήψη, καθώς και μια μικρή μείωση της διάρκειας νοσηλείας (από τις 9,9 ημέρες στις 9,2 ημέρες για τα έτη 2003 και 2007 αντίστοιχα $p<0,001$)

Στην προαναφερόμενη μελέτη Lagu et al.¹³ καταγράφηκε πως το συνολικό κόστος νοσηλείας ασθενών με οξεία σήψη αυξήθηκε από 15.4 δις δολ ΗΠΑ το 2003 στα 24.3 δις δολ ΗΠΑ το 2007 (παρουσιάζοντας αύξησης της τάξης του 57%), με το αντίστοιχο γεωμετρικό μέσο κόστος ανά περιστατικό να ανέρχεται στα 20.210 δολ. ΗΠΑ και 19.330 δολ ΗΠΑ για τα έτη 2003 και 2007 αντίστοιχα.

Η σημασία της παραμέτρου του κόστους αναδείχθηκε και από άλλη σχετική μελέτη των Angus et al ¹². με το μέσο κόστος ανά περιστατικό να εκτιμάται στα 22.100 δολ. ΗΠΑ και σε ετήσιο εθνικό κόστος της τάξης των 16.7 δις δολ. ΗΠΑ. Το κόστος αυτό ήταν υψηλότερο στην περίπτωση των βρεφών, όσων δεν επιβιώνουν, των νοσηλευόμενων σε ΜΕΘ, των χειρουργημένων ασθενών και των ασθενών με υψηλό ποσοστό οργανικής ανεπάρκειας.

Σε άλλη σχετική μελέτη των Angus and van der Poll ¹⁴ επισημαίνεται πως η επίπτωση της οξείας σήψης εξαρτάται από το πως ορίζεται κάθε φορά η οργανική δυσλειτουργία και από το πως αυτή η δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από μια

υποκείμενη λοίμωξη, με τον συχνότερο ορισμό της οργανικής δυσλειτουργίας να σχετίζεται με την παροχή υποστηρικτικής θεραπείας (π.χ μηχανική αναπνοή). Έτσι, συχνά στις επιδημιολογικές μελέτες καταγράφεται η συσχετιζόμενη με τη θεραπεία επίπτωση (treated incidence) παρά η πραγματική (actual incidence).

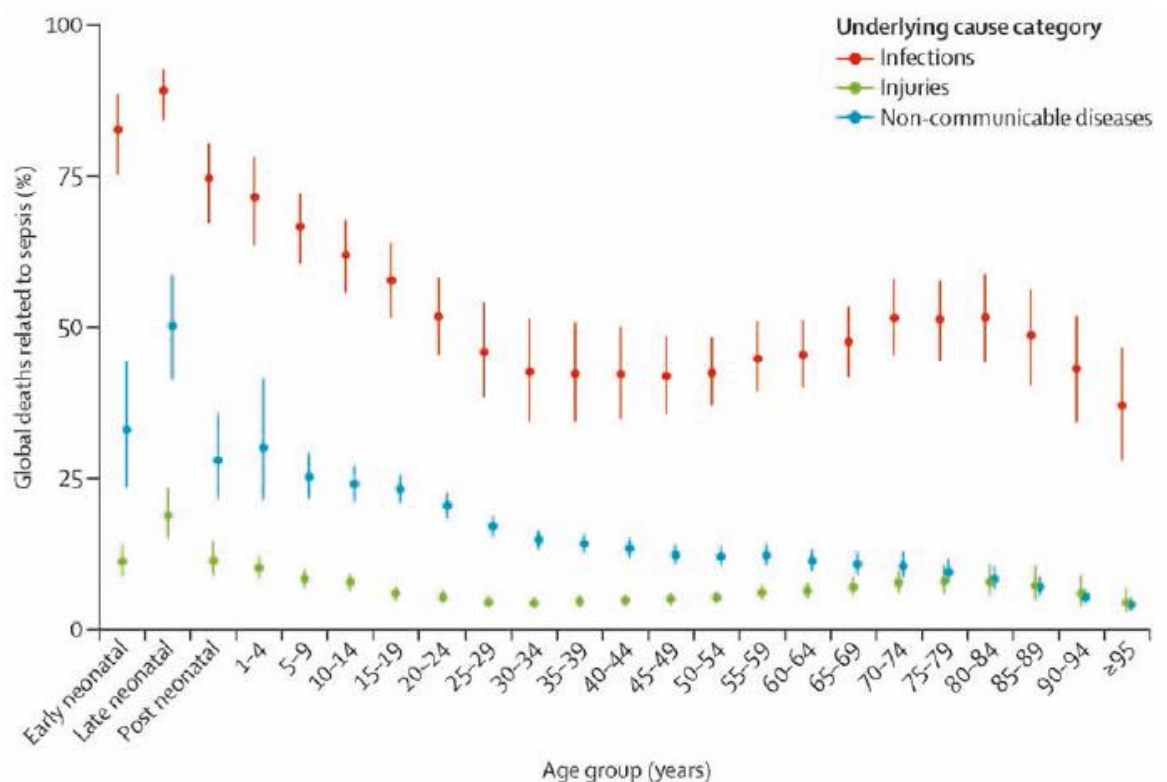
Στις ΗΠΑ, το ποσοστό των εισαγωγών που οφείλονται σε οξεία σήψη ανέρχεται σε ποσοστό της τάξης του 2%, με τους μισούς από αυτούς να εισάγονται στη ΜΕΘ, αντιπροσωπεύοντας το 10% του συνόλου των εισαγωγών στις ΜΕΘ. Αντίστοιχα είναι τα μεγέθη για χώρες με υψηλό εισόδημα, με άγνωστα να παραμένουν τα μεγέθη που αφορούν χώρες με μη αναπτυγμένη δομή ΜΕΘ. Μέσω μεθόδων εξαγωγής και εκτίμησης αντίστοιχη μελέτη κάνει λόγο για 19 εκ. περιστατικά σε παγκόσμιο επίπεδο ετησίως με την πραγματική επίπτωση να μπορεί να θεωρηθεί υψηλότερη ¹⁵

Αναφέροντας σχετικά χαρακτηριστικά ποσοτικά στοιχεία σύμφωνα με την πρόσφατη πρώτη έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας όσον αφορά στην επιδημιολογία της σήψης σε παγκόσμιο επίπεδο:

- Η εκτίμηση για το 2017 αφορούσε 49 εκ. περιπτώσεις σήψης και 11 εκ. θανάτους οφειλόμενους σε σήψη σε παγκόσμιο επίπεδο, αριθμός που συντιστοιχεί στο 20% των θανάτων επί του συνόλου των αιτιών παγκοσμίως
- Για το έτος 2017, το υψηλότερο ποσοστό συνεισφοράς στην επίπτωση και στη θνητότητα της σήψης προερχόταν από διαρροϊκές νόσους και από λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού αντίστοιχα.
- Σχεδόν το μισό των συσχετιζόμενων με σήψη θανάτων για το 2017 αφορούσε επιπλοκές τραυματισμών και μη μεταδιδόμενες ασθένειες (Non-Communicable Diseases (NCDs))
- Το 41% (20 εκ.) του συνόλου των περιστατικών σήψης σε παγκόσμιο επίπεδο έλαβε χώρα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών.
- Καταγράφονται σημαντικές αποκλίσεις – διαφορές στα σχετικά δεδομένα. Επίσης παρατηρείται μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ του επιπέδου του εισοδήματος και των παραμέτρων της επίπτωσης και της θνησιμότητας.
- Σύμφωνα με σχετική συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση το ποσοστό της ενδο-νοσοκομειακής θνητότητας (hospital mortality rate) για τα περιστατικά σήψης εκτιμήθηκε σε αυτό της τάξης του 27%.

- Η θνητότητα κατά τη νοσηλεία στις ΜΕΘ εξαιτίας σήψης εκτιμήθηκε σε ποσοστό 42%.
- Ανάμεσα στους ενήλικες που επιβίωσαν, ένας στους τρεις απεβίωσαν εντός ενός έτους, ενώ ένας στους έξι βίωσαν σημαντική μακροπρόθεσμη νοσηρότητα¹⁶.

Στο διάγραμμα που ακολουθεί καταγράφονται η κατανομή του ποσοστού των συσχετιζόμενων με σήψη θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο ανά ηλικιακή ομάδα και ανά σχετική αιτία.



Σχήμα 3: Κατανομή του ποσοστού των συσχετιζόμενων με σήψη θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο ανά ηλικιακή ομάδα και ανά σχετική αιτία ¹⁶

Σημειώνεται ότι οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες για τη σύνταξη της σχετικής έκθεσης προέρχονται από χώρες υψηλού εισοδήματος, με μικρό ποσοστό διαθέσιμων μελετών για την κατάσταση στον υπόλοιπο κόσμο. Εντούτοις, όπως μπορεί να παρατηρηθεί οι τιμές των σχετικών παραμέτρων είναι σημαντικά υψηλές, γεγονός που ενισχύει την αναγκαιότητα ενδελεχούς ενασχόλησης με το συγκεκριμένο ζήτημα και την απόδοση ιδιαίτερης προσοχής τόσο από την ιατρική –

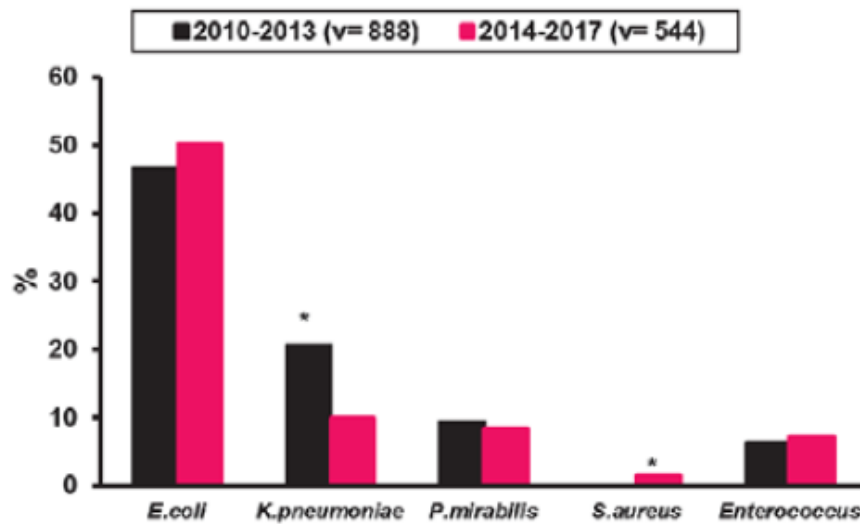
ερευνητική κοινότητα όσο και από τους επίσημους φορείς (διάθεση πόρων, χάραξη προσαρμοσμένης στρατηγικής κ.λπ.)

Η θνητότητα λόγω σήψης συσχετίστηκε με ανεπαρκή ποιότητα υπηρεσιών υγείας, μη επαρκείς υποδομές υγείας, χαμηλό επίπεδο προληπτικών μέτρων, μη έγκαιρη διάγνωση και μη κατάλληλη κλινική διαχείριση. Η αντιμικροβιακή ανθεκτικότητα περιπλέκει τη διαχείριση της σήψης, ιδιαίτερα στις ομάδες πληθυσμού υψηλού κινδύνου όπως τα νεογνά και οι ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ.

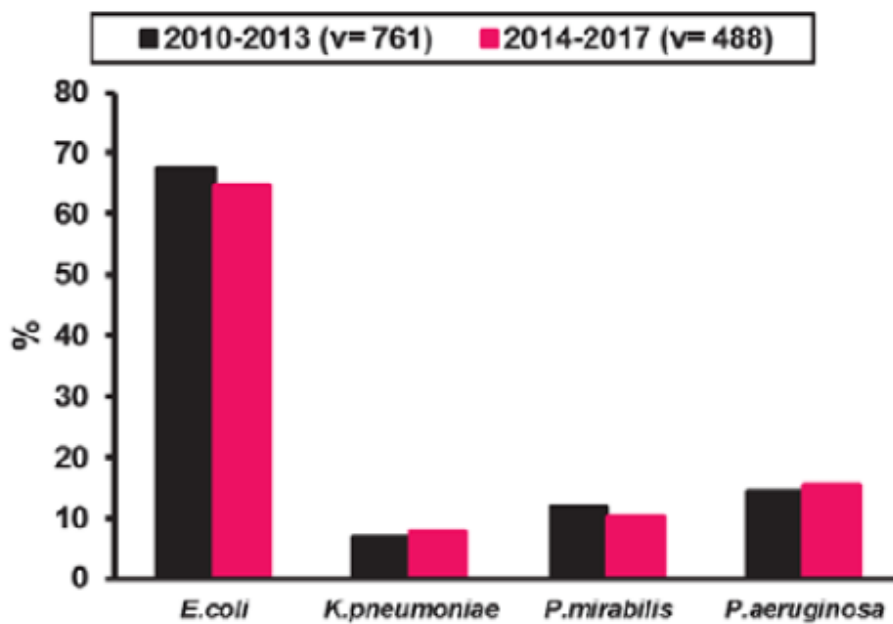
Σημαντικός ήταν επίσης ο ρόλος των ενδο-νοσοκομειακών λοιμώξεων ανάμεσα στις αιτίες της σήψης, με σχετικές εκτιμήσεις να αφορούν 15 ασθενείς ανά 1000 νοσηλευόμενους.

Παρά το ότι τα κύρια είδη λοιμώξεων έχουν παραμείνει η κύρια αιτία σήψης και της σχετικής θνητότητας τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, σημειώνεται μια σημαντική αύξηση της αναλογίας της επίπτωσης και της θνητότητας της σήψης που σχετίζεται με τραυματισμούς και μη μεταδιδόμενες ασθένειες. Επιπρόσθετα, όσοι επιβιώνουν έχουν να αντιμετωπίσουν σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία τους, σωματική και γνωστική εξασθένηση καθώς και διατραχές της πνευματικής τους υγείας. Επισημαίνεται η ανάγκη πρόσθετων δεδομένων και ερευνών προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση¹⁶.

Όσον αφορά στα εγχώρια δεδομένα, σύμφωνα με τα δεδομένα της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης ¹⁷, 120.000 ασθενείς προσβάλλονται στην Ελλάδα ετησίως από σήψη, εκ των οποίων πεθαίνει το 35-50% ¹⁸. Στα διαγράμματα που ακολουθούν καταγράφονται τα συχνότερα παθογόνα για τις δύο τελευταίες τριετίες καταγραφής, 2010-2013 και 2014-2017 σε ασθενείς με επεισόδιο σήψης εντός και εκτός ΜΕΘ σύμφωνα με το πρόσφατο ενημερωτικό δελτίο της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της σήψης¹⁷.

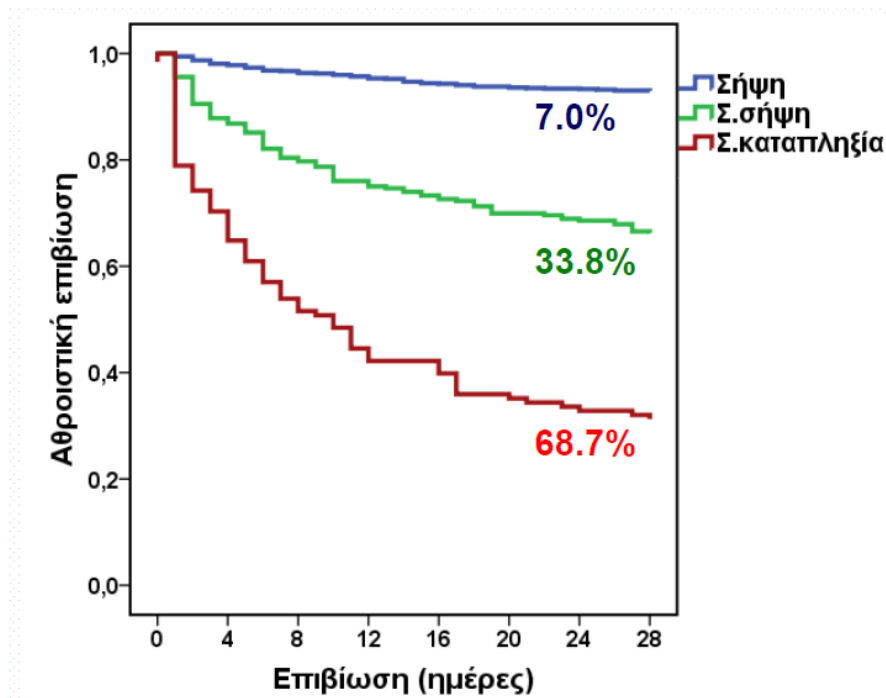


Σχήμα 4: Ποσοστιαία κατανομή συχνότερων παθογόνων για τις περιόδους 2010-2013 και 2014-2017 σε ασθενείς με επεισόδιο σήψης εντός ΜΕΘ ¹⁷

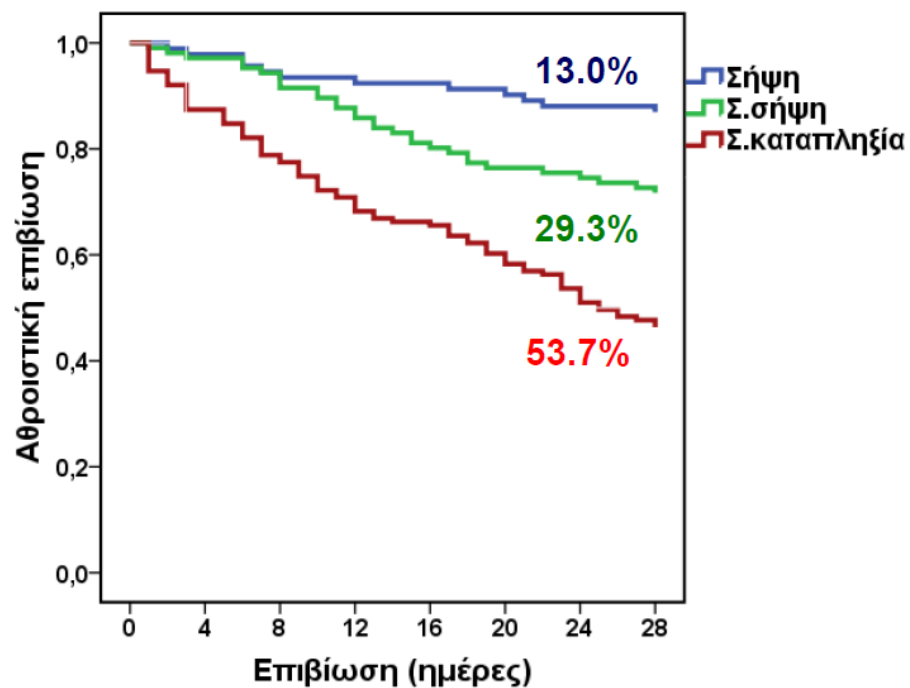


Σχήμα 5: Ποσοστιαία κατανομή συχνότερων παθογόνων για τις περιόδους 2010-2013 και 2014-2017 σε ασθενείς με επεισόδιο σήψης εκτός ΜΕΘ ¹⁷

Η ποσοστιαία κατανομή επιβίωσης για νοσηλεία εκτός ΜΕΘ και εκδήλωσης εντός ΜΕΘ παρουσιάζονται στα ακόλουθα διαγράμματα.



Σχήμα 6: Ποσοστιαία κατανομή επιβίωσης για νοσηλεία εκτός ΜΕΘ ¹⁹



Σχήμα 7: Ποσοστιαία κατανομή επιβίωσης για εκδήλωση εντός ΜΕΘ ¹⁹

Σε σχετική μελέτη των Koupetori et al²⁰ επισημαίνεται πως επιδημιολογικοί παράγοντες καθορίζουν την επιλογή συνταγογραφημένων αντιμικροβιακών για τη διαχείριση της σήψης. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς του γενικού πληθυσμού που προσήλθαν στα επείγοντα και νοσηλεύθηκαν εκτός ΜΕΘ καθώς και ασθενείς που παρουσίασαν σηπτικό επεισόδιο μετά την εισαγωγή τους στην

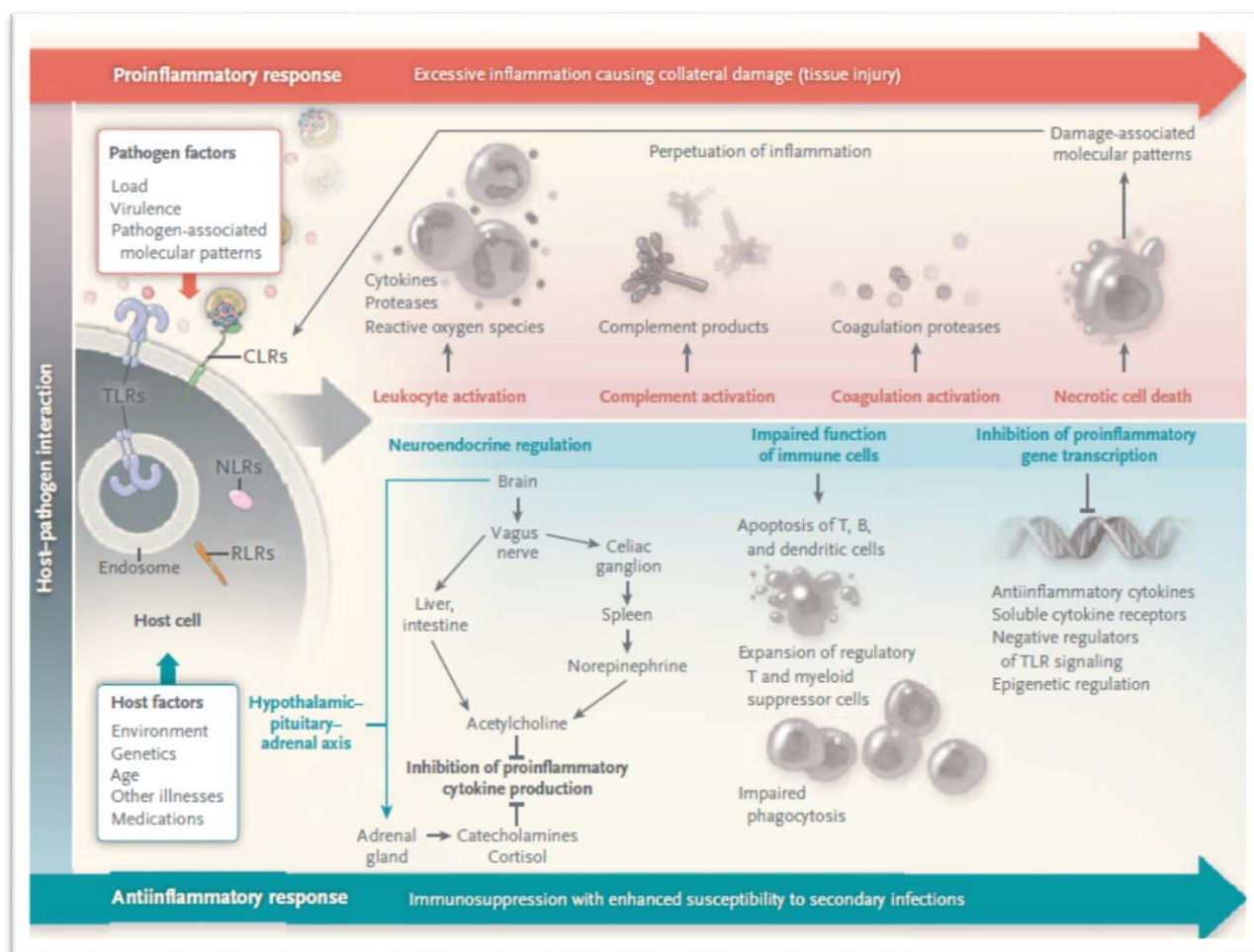
εντατική. Το δείγμα περιλάμβανε 754 ασθενείς (378 από την περίοδο 2006–2009 και 376 από την περίοδο 2010–2013. Τα τελικά σημεία της μελέτης ήταν οι αλλαγές στην επιδημιολογία και στους παράγοντες βακτηραιμίας λόγω παθογόνων διαφορετικής αντοχής στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα καθώς και η επίδραση της αποκλιμάκωσης στην αντιμικροβιακή θεραπεία.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Αιτιολογία – Παθογένεια

Η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού σε λοίμωξη που οδηγεί σε σήψη, σηπτικό shock και δυσλειτουργία οργάνων είναι μία πολύπλοκη και μερικώς γνωστή διεργασία.

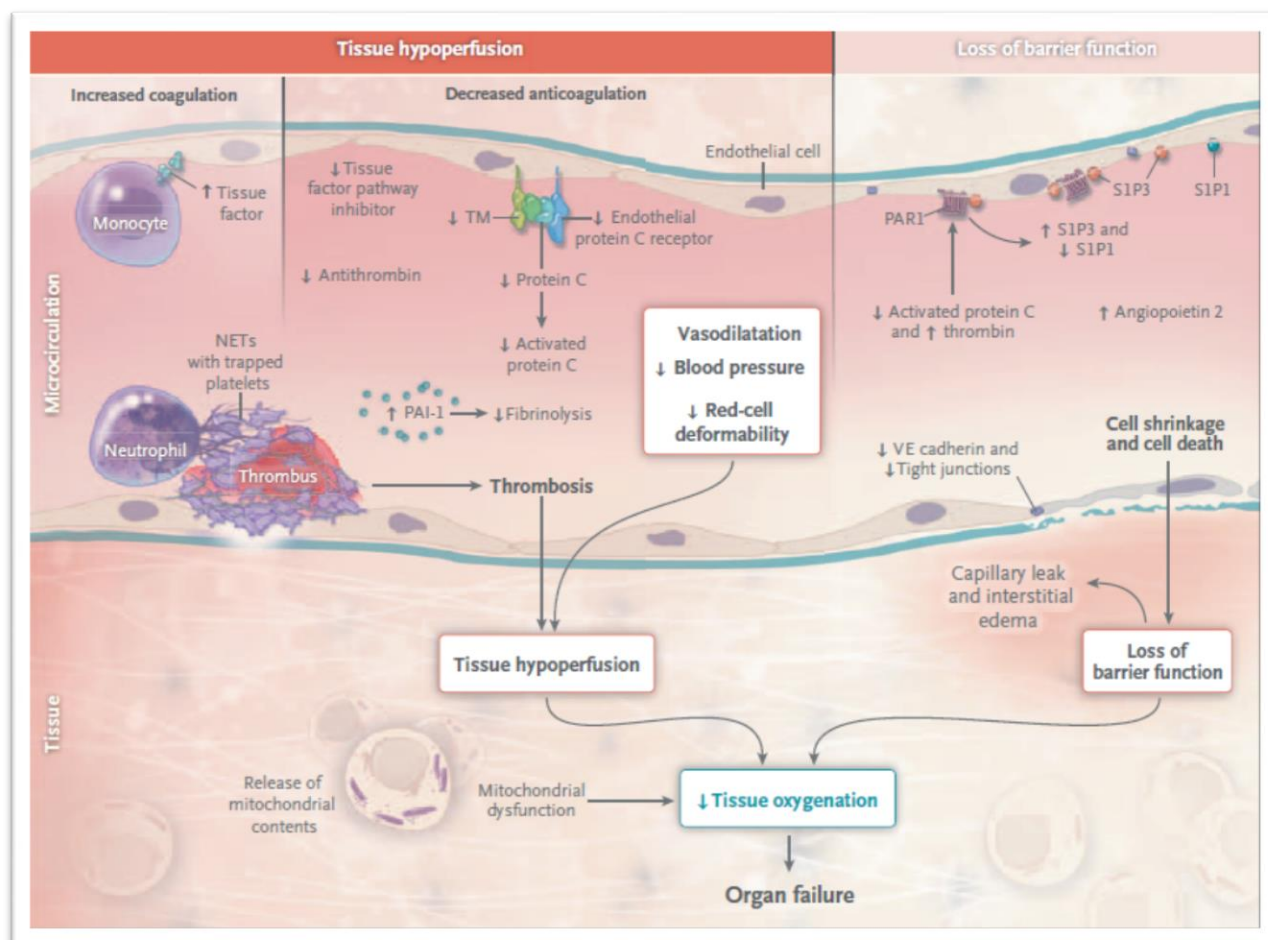
Η απόκριση του ξενιστή στη σήψη χαρακτηρίζεται τόσο από προφλεγμονώδεις αντιδράσεις (κόκκινο βέλος στην εικόνα που ακολουθεί) και αντιφλεγμονώδεις ανοσοκατασταλτικές αντιδράσεις (μπλε βέλος στην εικόνα που ακολουθεί). Η διάρκεια και η κατεύθυνση αυτών των αντιδράσεων εξαρτώνται από πλήθος παραγόντων που σχετίζονται με τον ίδιο τον ξενιστή (γενετικά χαρακτηριστικά, ηλικία, συνοσηρότητες και θεραπευτικές αγωγές) αλλά και με παθογόνους παράγοντες (π.χ. μικροβιακό φορτίο και τοξικότητα). Η αρχικοποίηση των φλεγμονώδων αντιδράσεων γίνεται μέσω της αλληλεπίδρασης συσχετιζόμενων με παθογόνα μοτίβων και υποδοχέων όπως αυτή εκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια (toll-like receptors - TLRs), C-type lectin receptors CLR), στο ενδόσωμα (TLRs), ή στο κυτταρόπλασμα (retinoic acid inducible gene 1-like receptors – RLRs και nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors – NLRs).¹⁴



Εικόνα 1: Ο μηχανισμός απόκρισης του ξενιστή κατά τη σοβαρή σήψη ¹⁴

Η συνέπεια της υπερβολικής ενίσχυσης της φλεγμονής είναι η καταστροφή του κυτταρικού ιστού και ο κυτταρικός θάνατος, γεγονός που οδηγεί στην έναρξη συσχετιζόμενων μοριακών διαδικασιών, μέσω των οποίων η αρχική φλεγμονή συνεχίζει να ενισχύεται, διαιωνίζοντας αυτόν τον αντίστοιχο φαύλο κύκλο. Αναλυτικότερα, η πυροδότηση των εκδηλώσεων της σήψης δύναται να συμβεί από κυτταρικά σήματα των μικροβίων ή τοξινών και από νεκρωμένους ιστούς. Τα ανωτέρω προκαλούν την ενεργοποίηση μονοκυττάρων, μαστοκυττάρων και ουδετερόφιλων, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες TNF (tumor necrosis Factor) και IL-1 (ιντερλευκίνης-1). Αυτές με τη σειρά τους ενεργοποιούν όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα τα οποία εκκρίνουν πληθώρα άλλων διαβιβαστών όπως πρωτεάσες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, λευκοτριένια, ιντερλευκίνες 6 και 8, θρομβοξάνη, προσταγλανδίνες, προστακυκλίνη και παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων PAF.

Τα ανωτέρω ενεργοποιούν μόρια προσκόλλησης των ουδετερόφιλων και των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, προάγοντας την υπερπηκτικότητα και την αναστολή της ινωδόλυσης. Η μικροκυκλοφορία λοιπόν βλάπτεται, όπου η θρόμβωση με την ακόλουθη απόφραξη και η διαταραχή της ακεραιότητας του ενδοθηλίου των αγγείων οδηγεί σε ισχαιμία των ιστών και τη διαρροή των αγγείων.



Εικόνα 2: Ο μηχανισμός δημιουργίας της οργάνικης ανεπάρκειας κατά τη σοβαρή σήψη ¹⁴

Η πολυπαραγοντικότητα της παθοφυσιολογίας της ανάπτυξης πολλαπλής οργάνικης δυσλειτουργίας, η οποία μπορεί να οφείλεται και να εξελιχθεί μέσω διαφορετικών οδών επισημαίνεται και από σχετική μελέτη ²¹. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη η εκδήλωση αυτής της δυσλειτουργίας έχει άμεση κλινική επίπτωση στην αντίστοιχη διαδικασία ανάπτυξης υποκείμενων νοσημάτων, επηρεάζοντας αρνητικά παραμέτρους όπως η διάρκεια νοσηλείας, το κόστος της θεραπείας αλλά και η θνητότητα.

Διάγνωση

Η κλινική εικόνα της σήψης παρουσιάζει σημαντική ποικιλομορφία, όπως προκύπτει εξαιτίας παραγόντων όπως η συννοσηρότητα, οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις, οι επιπτώσεις της πολυοργανικής δυσλειτουργίας αλλά και οι ενδεχόμενες επιπλοκές.

Η διάγνωση προϋποθέτει λεπτομερή λήψη ιατρικού ιστορικού για επαφή με μεταδιδόμενο νόσημα, διαγνωστικές επεμβατικές τεχνικές, παρουσία εμφυτεύσιμων συσκευών και ανοσοκαταστολή και συννοσηρότητες.

Σε κάθε ασθενή με υπόνοια σήψης, πλην των εργαστηριακών εξετάσεων με γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο για προσδιορισμό νεφρικής, ηπατικής λειτουργίας και ηλεκτρολυτών απαιτείται έλεγχος του πηκτολογικού μηχανισμού, έκπτωση της λειτουργίας του οποίου, εκδηλώνεται με πτώση του αριθμού αιμοπεταλίων, παράταση του χρόνου προθρομβίνης και αύξηση των διμερών του ινωδογόνου. Απαραίτητη κρίνεται η λήψη τουλάχιστον δύο ζευγών καλλιεργείων αίματος, για απομόνωση παθογόνου και ο προσδιορισμός γαλακτικού οξέος σε αέρια αρτηριακού αίματος.

Βασικό πρόβλημα της διαγνωστικής διαδικασίας είναι η έλλειψη ειδικότητας, αφού συμπτώματα όπως η ταχυκαρδία και η ταχύπνοια εμφανίζονται και σε άλλες κλινικές καταστάσεις, ενώ άλλα συμπτώματα όπως οι διαταραχές της θερμοκρασίας άλλοτε εμφανίζονται και άλλοτε όχι, με τον εργαστηριακό έλεγχο να στερείται επίσης ειδικότητας (με την ύπαρξη άωρων μορφών να παρουσιάζει ιδιαίτερη σημασία). Συμπτώματα που μπορούν να συμβάλλουν θετικά στην αντιμετώπιση του συγκεκριμένου προβλήματος είναι διαταραχές στην πήξη του αίματος και η θρομβοπενία ⁷

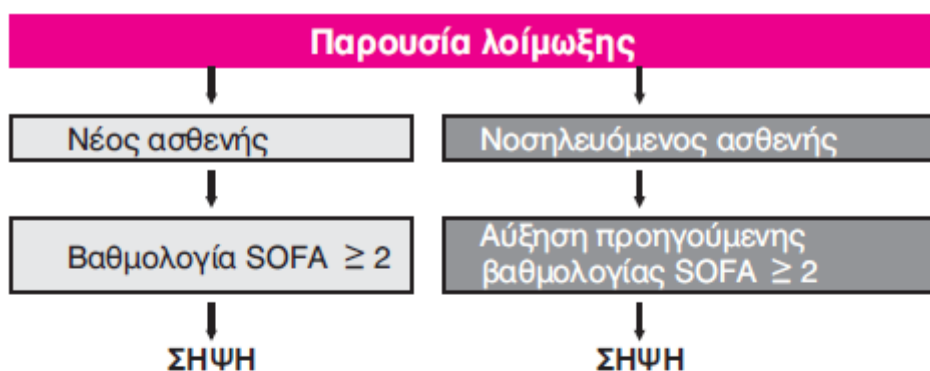
Είναι επομένως ιδιαίτερα σημαντική η γρήγορη και ορθή διάγνωση (αποδίδοντας προσοχή στη διαφορική διάγνωση) ώστε να επιτευχθεί έγκαιρη και αποτελεσματική διαχείριση – θεραπεία. Σε αυτό το πλαίσιο εντοπίζεται και το πεδίο ενδιαφέροντος της παρούσας εργασίας, με ζητούμενο την αξιοποίηση δεικτών σε επίπεδο πρόγνωσης – διάγνωσης, όπως οι δείκτες φλεγμονής και ειδικότερα αυτός της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της προκαλσιτονίνης.

SOFA/qSOFA Score

Στη σύγχρονη διαγνωστική διαδικασία το εργαλείο Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο.

Το SOFA Score μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλους τους ασθενείς που εισάγονται σε ΜΕΘ. Αποτελεί ουσιαστικά ένα δείκτη πρόβλεψης θνητότητας που βασίζεται στον βαθμό δυσλειτουργίας έξι οργανικών συστημάτων. Ο υπολογισμός τους γίνεται κατά την εισαγωγή και κάθε 24 ώρες, με την εισαγωγή των «χειρότερων» τιμών κατά τη διάρκεια του 24ωρου. Το παραγόμενο αποτέλεσμα μπορεί να αξιολογηθεί όσον αφορά στην εξέλιξη της οργανικής δυσλειτουργίας, τη συνολική θεώρηση μιας ημέρας νοσηλείας στη ΜΕΘ, τη θεώρηση της συνολικής διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ ²²

Η αξιοποίηση του SOFA σε σχέση με τα κριτήρια διάγνωσης της σήψης παρουσιάζονται στο ακόλουθο σχήμα.



ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SOFA

Παράμετρος	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ * (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 σε MA	<100 σε MA
Αιμοπετάλια (ανά mm ³)	≥150	<150	<100	<50	<20
Καρδιαγγειακό	ΜΑΠ ≥70	<70	Ντοπαμίνη ¹ ή δοβουταμίνη (οποιαδήποτε δόση)	Ντοπαμίνη ² ή επινεφρίνη ³ ή ντορεπινεφρίνη ³	Ντοπαμίνη ⁴ ή επινεφρίνη ⁵ ή ντορεπινεφρίνη ⁵
Κλίμακα Γλασκώβης	15	13-14	10-12	6-9	<6
Χολερυθρίνη (mg/dl)	<1,1	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Κρεατινίνη (mg/dl) ή ούρα 24ωρου	<1,1	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ή <500ml/ημέρα	≥ 5,0 ή <200ml/ημέρα

¹ <5 μg/kg/min, ² 5,1-15 μg/kg/min, ³ ≤ 0,1 μg/kg/min, ⁴ > 15 μg/kg/min, ⁵ > 0,1 μg/kg/min
MA: μηχανικός αερισμός

*PaO₂/FiO₂: λόγος μερικής πίεσης οξυγόνου/κλάσμα οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα

ΜΑΠ (μέση αρτηριακή πίεση, mmHg) =
(Συστολική αρτηριακή πίεση + 2 x διαστολική αρτηριακή πίεση)/3

Σχήμα 8: Κριτήρια διάγνωσης σήψης και σχετική τεχνολογία SOFA ¹⁷

Μια διαθέσιμη ηλεκτρονική εφαρμογή του συγκεκριμένου εργαλείου από τον ιστότοπο της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της σήψης παρουσιάζεται στην εικόνα που ακολουθεί.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

Assessments						
Fill in the values and the two checklists (cardiovascular and GCS) below and press: Compute Afterwards you can press the Calculate SOFA score button below left						
	PaO ₂ /FiO ₂	Platelets (/mm ³)	Bilirubin (mg/dl)	Cardiovascular	Glasgow Coma Scale	Creatinine (mg/dl) or urine/day
	PaO ₂ (mmHG) FiO ₂ (%) PaO ₂ /FiO ₂ =				Use the calculator below to compute the GCS score	
SOFA points	Alternatively you can directly choose from the checklists below					
0	<input type="radio"/> ≥400	<input type="radio"/> ≥150,000	<input type="radio"/> <1.2	<input type="radio"/> MAP ≥70mmHg	<input type="radio"/> 15	<input type="radio"/> <1.2
1	<input type="radio"/> 300-399	<input type="radio"/> 100,000-149,999	<input type="radio"/> 1.2-1.9	<input type="radio"/> MAP <70mmHg	<input type="radio"/> 13-14	<input type="radio"/> 1.2-1.9
2	<input type="radio"/> 200-299	<input type="radio"/> 50,000-99,999	<input type="radio"/> 2.0-5.9	<input type="radio"/> <5μg/Kg/min of dopamine	<input type="radio"/> 10-12	<input type="radio"/> 2.0-3.4
3	<input type="radio"/> 100-199	<input type="radio"/> 20,000-49,999	<input type="radio"/> 6.0-11.9	<input type="radio"/> ≤0.1μg/Kg/min of norepinephrine	<input type="radio"/> 6-9	<input type="radio"/> 3.5-4.9 (<500)
4	<input type="radio"/> <100	<input type="radio"/> <20,000	<input type="radio"/> ≥12	<input type="radio"/> >0.1μg/Kg/min of norepinephrine	<input type="radio"/> <6	<input type="radio"/> ≥5 (<200)
<div> <div>Calculate SOFA score</div> <div> <div>Eye opening response</div> <div>Best verbal response</div> <div>Best motor response</div> </div> </div>						
<div> <div> <input type="radio"/> Spontaneously (4) <input type="radio"/> To speech (3) <input type="radio"/> To pain (2) <input type="radio"/> No response (1) </div> <div> <input type="radio"/> Oriented to time, place and person (5) <input type="radio"/> Confused (4) <input type="radio"/> Inappropriate words (3) <input type="radio"/> Incomprehensible sounds (2) <input type="radio"/> No response (1) </div> <div> <input type="radio"/> Obeys commands (6) <input type="radio"/> Moves to localized pain (5) <input type="radio"/> Flexion withdrawal from pain (4) <input type="radio"/> Abnormal flexion (decorticate) (3) <input type="radio"/> Abnormal extension (decerebrate) (2) <input type="radio"/> No response (1) </div> </div>						
<div> <div>Calculate GSM score</div> <div>GSM score=</div> </div>						

[Return to Home page](#)

Hellenic Sepsis Study Group

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY OF CHEMOTHERAPY

Εικόνα 3: Διεπαφή εφαρμογής Sofa Score ²³

Σε ενδεικτική σχετική μελέτη των Karakike et al. ²⁴χρησιμοποιήθηκε το SOFA κατά την αντίστροφη φορά, δηλαδή ως εργαλείο για την εκτίμηση της απόδοσης κλινικών δοκιμών παρέμβασης έναντι της σήψης (ΔSOFA). Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 448 ασθενείς με σοβαρές Gram- λοιμώξεις, με άλλους 199 ασθενείς (με πνευμονία και μηχανική αναπνευστική υποστήριξη) να αποτελούν το σύνολο ελέγχου. Τα SOFA scores υπολογίστηκαν για τις 1, 2, 3, 5, 7, 14 και 28 μέρες νοσηλείας. Προέκυψε πως το ΔSOFA την ημέρα 7 μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο προγνωστικό δείκτη της θνητότητας ($p < 0.001$).

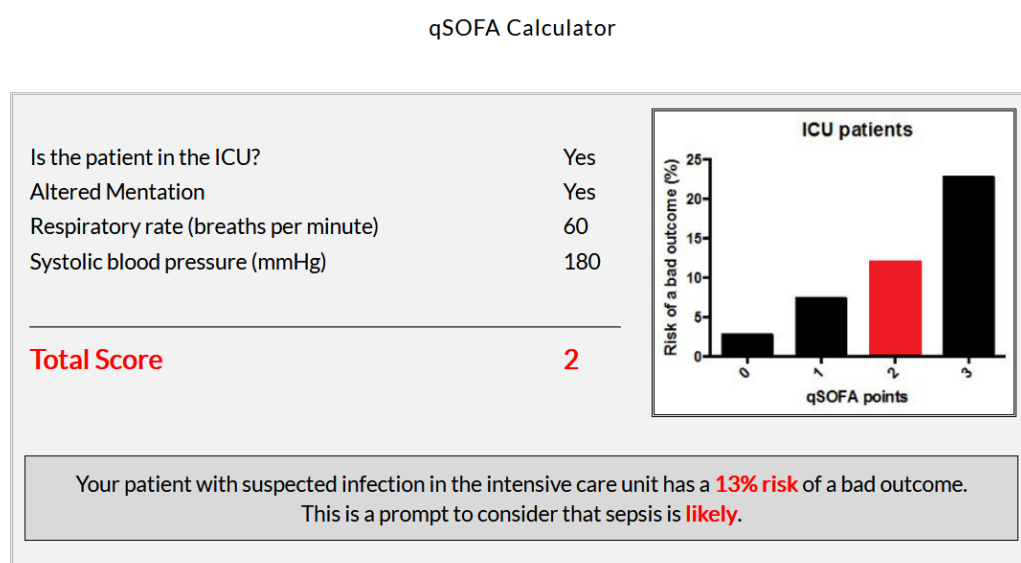
Το αντίστοιχο «εργαλείο» quick SOFA, ως μια πιο άμεση εκδοχή του SOFA (ο υπολογισμός του μπορεί να γίνει ακόμα από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών) - ΤΕΠ χρησιμοποιεί τρεις βασικές μεταβλητές για τη βαθμολόγηση όπως καταγράφονται στον ακόλουθο πίνακα.

Quick Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score	
Αριθμός αναπνοών (Respiratory Rate) > 22/min	1
Σύγχυση (Altered Mentation)	1
Συστολική αρτηριακή πίεση (Systolic Blood Pressure) <100 mmHg	1

Το qSOFA Score προτάθηκε από την ομάδα μελέτης Sepsis-3 (με αντικείμενο την επεξεργασία και επικαιροποίηση των ορισμών της σήψης όπως προαναφέρθηκε) για ασθενείς ΜΕΘ υψηλού κινδύνου θνητότητας. Επιτυγχάνει σημαντική απλοποίηση του SOFA με τη χρήση μόνο τριών κλινικών κριτηρίων τα οποία είναι μάλιστα εύκολο να εκτιμηθούν. Μπορεί να επαναληφθεί σε κάθε μεταβολή της κλινικής κατάστασης, επισημαίνοντας την ανάγκη αυξημένης προσοχής ή περαιτέρω εξετάσεων (qSOFA, 2020).

Σύμφωνα με σχετική μελέτη των Akinosoglou et al. ²⁵, το qSOFA score παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ, με τη συσχέτισή του με υποκείμενες φλεγμονώδεις αντιδράσεις να αποτελεί αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Έχει ωστόσο σημειωθεί ομοιότητα των επιπέδων IL-6, IL-10 και TNF-a μεταξύ ασθενών με qSOFA \geq or <2 .

Το παραγόμενο μιας διαθέσιμης ηλεκτρονικής εφαρμογής του συγκεκριμένου εργαλείου από τον ομώνυμο ιστότοπο παρουσιάζεται στην εικόνα που ακολουθεί.



Εικόνα 4: Παραγόμενο ηλεκτρονικής εφαρμογής qSOFA με τυχαίες τιμές (qSOFA, 2020)

Σε σχετικές μελέτες εκτίμησης απόδοσης των συγκεκριμένων «εργαλείων» προέκυψαν τα συμπεράσματα πως ο συνεχής υπολογισμός τους σε ασθενή εκτός ΜΕΘ είναι δύσχρηστος και πολύπλοκος, ενδείκνυται η χρήση τους για τη διαστρωμάτωση κινδύνου, με το SIRS να ενδείκνυται ως «εργαλείο» διαλογής. Κενά

της διαδικασίας είναι οι περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή λοίμωξη που δεν έχουν ακόμη παρουσιάσει ανεπάρκεια ενός οργάνου καθώς και η έλλειψη μέτρησης γαλακτικού οξέος από το SOFA. Ειδικότερα όσον αφορά στο qSOFA, παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα αλλά όμως χαμηλή ευαισθησία, με τη χρήση του να ενδείκνυται ιδιαίτερα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, σε αναπτυσσόμενες χώρες. Επισημαίνεται πως ακόμα και η βαθμολογία 1 δε συνεπάγεται την απουσία σήψης^{9,10}

Θεραπεία

Η θεραπεία της σήψης αναπτύσσεται σε τρεις βασικούς άξονες, την αποτελεσματική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς λοίμωξης, την υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών και την αποτελεσματική επίσης αντιμετώπιση των ενδεχόμενων επιπλοκών της νοσηλείας.

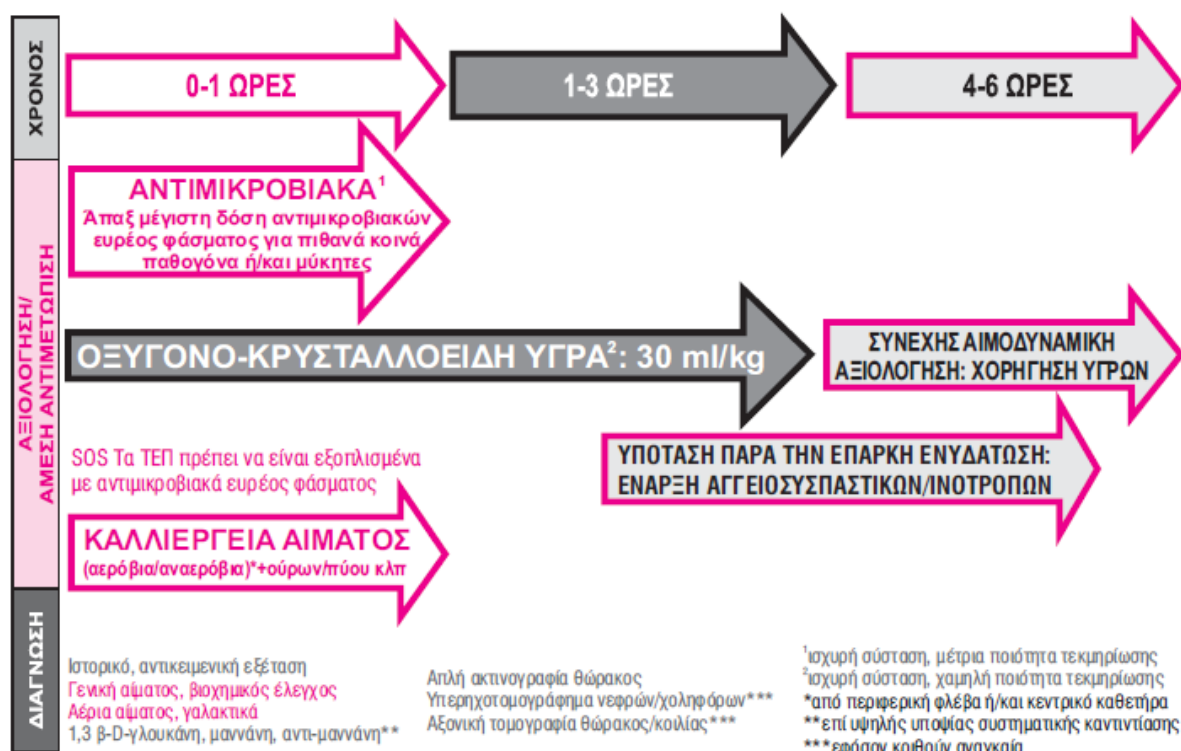
Στον πρώτο άξονα περιλαμβάνονται η χορήγηση δραστικής αντιμικροβιακής αγωγής αλλά και τυχόν αναγκαίες παρεμβάσεις (όπως χειρουργική αντιμετώπιση λοιμώξεων). Θα πρέπει να επισημανθεί η σημασία της παράμετρου του χρόνου όσον αφορά στην ανάγκη έγκαιρης παρέμβασης σε σχέση με τη θνητότητα.

Σε αυτό το πλαίσιο εντάσσεται η εφαρμογή της πρώιμης στοχευμένης θεραπείας (Early Goal-Directed Therapy, EGDT) όπως συνίσταται από τις σχετικές διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές (Surviving Sepsis Guidelines), η οποία προβλέπει την επίτευξη, εντός 6 ωρών από την εμφάνιση του σηπτικού ασθενή στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών συγκεκριμένων αιμοδυναμικών στόχων, όπως παρουσιάζεται στο σχήμα που ακολουθεί.

Στο δεύτερο άξονα περιλαμβάνονται όλα εκείνα τα μέσα τα οποία διαθέτει μια σύγχρονη ΜΕΘ (μηχανική υποστήριξης της αναπνοής, εξωνεφρική κάθαρση κ.λπ.). Ιδιαίτερα σημαντικές διαδικασίες είναι η αιμοδυναμική αναζωογόνηση, η αποκατάσταση της παροχής οξυγόνου (χορήγηση επαρκούς ποσότητας ενδοφλέβιων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, χορήγηση ινóτροπων παραγόντων, όπως η δοβουταμίνη), η επίτευξη της απαιτούμενης αρτηριακής πίεσης (χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως είναι η νοραδρεναλίνη), χορήγηση οξυγόνου και μετάγγιση αίματος για τον κορεσμό και την αποκατάσταση αιμοσφαιρίνης αντίστοιχα, χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ή/και υδροκορτιζόνης για την αντιμετώπιση της υπότασης κ.λπ.

Στον τρίτο άξονα εντάσσονται όλα εκείνα τα μέτρα – παρεμβάσεις για την αποφυγή των επιπλοκών όπως η εφαρμογή του «προστατευτικού» μηχανικού

αερισμού, η πρόληψη των νοσοκομειακών λοιμώξεων, η αποφυγή των ελκών κατακλίσεως, η ελαχιστοποίηση της φαρμακευτικής καταστολής κ.ο.κ.⁷



Σχήμα 9: Αλγόριθμος διάγνωσης και αρχικής αναζωογόνησης σηπτικού ασθενούς¹⁷

Σήμερα, λαμβάνοντας υπόψη πως δεν έχει εδραιωθεί συγκεκριμένη θεραπεία, οι προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στον τομέα της πρόληψης²¹. Εντούτοις, πολλές σχετικές μελέτες και κλινικές δοκιμές στοχεύουν στην εύρεση αποτελεσματικότερων και αποδοτικότερων θεραπειών.

Ενδεικτικά, σε σχετική διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σε 200 ασθενείς με σήψη σε έδαφος πνευμονίας του αναπνευστήρα (ΠΑ) διερευνήθηκε η αποτελεσματική ανοσοπαρεμβατική δράση της κλαριθρομυκίνης. Προέκυψε πως ο κίνδυνος θανάτου μέχρι και την 28η ημέρα από οργανική δυσλειτουργία μειώθηκε κατά 2.75 φορές με τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης (ενδοφλέβια σε δόση ίση με 1 g εφάπαξ ημερησίως για τρεις συνεχόμενες ημέρες), συμπέρασμα το οποίο σηματοδοτεί μια προοπτική μελλοντικής χρήσης της στη συγκεκριμένη κατεύθυνση¹⁹

Σε άλλη μελέτη, προέκυψε ενθαρρυντική προοπτική όσον αφορά στη χρήση πολυκλωνικών IgM εμπλουτισμένων με ανοσοσφαιρίνη σε βοηθητικό επίπεδο στο

πλαίσιο αντιμικροβιακής θεραπείας για την αντιμετώπιση σοβαρής σήψης
οφειλόμενης σε MDR Gram- βακτήρια ²⁶

ΣΗΨΗ: ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ

Η βακτηριαιμία εντοπίζεται σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με σημεία και συμπτώματα σήψης. Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πρακτική και είναι χρήσιμοι για την παρακολούθηση της εξέλιξης της λοίμωξης. Η προκαλσιτονίνη (PCT) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως, αλλά ακόμη και αυτές έχουν περιορισμένες ικανότητες να διακρίνουν τη σήψη από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις ή να προβλέψουν το αποτέλεσμα. Το PCT έχει χρησιμοποιηθεί για να καθοδηγήσει την εμπειρική αντιβακτηριακή θεραπεία σε ασθενείς με αναπνευστικές λοιμώξεις και να βοηθήσει στον προσδιορισμό εάν η αντιβακτηριακή θεραπεία μπορεί να διακοπεί. Εκτός των παραπάνω χρησιμοποιούνται αλλά και απαιτούνται και νέοι βιοδείκτες προκειμένου να συμβάλλουν στη διάγνωση, θεραπεία και πρόγνωση σοβαρών νόσων, όπως είναι και η σήψη.

«Η σήψη είναι μια κατάσταση που προκαλείται από μικροβιακή εισβολή από μια τοπική μολυσματική πηγή στην κυκλοφορία του αίματος που οδηγεί σε σημάδια συστημικής ασθένειας σε απομακρυσμένα όργανα», αυτός ήταν ο πρώτος επιστημονικός ορισμός της σήψης που πρότεινε ο Δρ Schottmuller το 1914 ²⁷Έτσι, η λοίμωξη του αίματος ή η βακτηριαιμία ήταν μια προϋπόθεση για τη διάγνωση της σήψης και αυτός ο ορισμός δεν άλλαξε σημαντικά με την πάροδο των ετών. Η σηψαιμία, η σηψαιμία και οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος (βακτηριαιμία) θεωρήθηκαν ότι αναφέρονται στην ίδια κλινική κατάσταση και, στην πράξη, οι όροι χρησιμοποιήθηκαν συχνά εναλλακτικά. Τώρα, γνωρίζουμε ότι λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που έχουν σημεία και συμπτώματα σήψης έχουν θετική καλλιέργεια αίματος ή άλλη μικροβιολογική απόδειξη μολυσματικής εστίασης ²⁸

Οι μολύνσεις από την κυκλοφορία του αίματος αποτελούν μείζον πρόβλημα υγείας τόσο για τους πάσχοντες και τους επαγγελματίες υγείας, όσο και για την πολιτεία λόγω των υψηλών επιπέδων κατανάλωσης αντιβιοτικών και του αυξανόμενου επιπολασμού της μικροβιακής αντοχής.

Οι καλλιέργειες αίματος για την ανίχνευση λοιμώξεων από την κυκλοφορία του αίματος είναι ο ακρογωνιαίος λίθος αυτών των προσπαθειών όταν οι ασθενείς δεν εμφανίζουν τοπικά σημεία ή συμπτώματα. Η παρουσία SIRS έχει αποδειχθεί ότι

αυξάνει την πιθανότητα η καλλιέργεια του αίματος να είναι θετική, αλλά οι καλλιέργειες αίματος είναι συχνά αρνητικές σε ασθενείς με κλινική σήψη ²⁹

Οι μολύνσεις από την κυκλοφορία του αίματος μπορούν να προκαλέσουν ανοσοαπόκριση στις βακτηριακές ενδοτοξίνες. Η έμφυτη ανοσοαπόκριση διεγείρει τα μακροφάγα ώστε να παράγουν παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), ιντερλευκίνη-1β και ιντερλευκίνη-6. Αυτές οι τρεις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες παράγουν ένα σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) που είναι χαρακτηριστικό της πρώιμης σήψης.

Σε σοβαρή σηψαιμία, υπάρχουν επίσης ενδείξεις διαδεδομένης δυσλειτουργίας των οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της πολυοργανικής δυσλειτουργίας (πνεύμονας, ήπαρ και / ή νεφρική βλάβη). Το λεγόμενο σηπτικό σοκ, στο οποίο οι ασθενείς υποφέρουν από καρδιαγγειακή κατάρρευση που δεν ανταποκρίνεται στην ανάνηψη των υγρών και τη θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά, είναι συχνά το τελικό συμβάν σοβαρής σήψης ³⁰

Οι βιοδείκτες μπορούν να προσθέσουν ακρίβεια κάθε βακτηριακής παρουσίας και είναι χρήσιμοι για την παρακολούθηση της εξέλιξης της μολυσματικής διαδικασίας. Νέοι βιοδείκτες που σχετίζονται με μολυσματικές ασθένειες έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια. Αρκετοί βιοδείκτες είναι ήδη διαθέσιμοι για κλινική χρήση σε σήψη. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους σε πολλές περιπτώσεις περιορίζεται από την έλλειψη ειδικότητας και ευαισθησίας.³¹

Τα PCT και CRP έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτερα, αλλά ακόμη και αυτά έχουν περιορισμένες ικανότητες να διακρίνουν τη σήψη από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις ή να προβλέψουν το αποτέλεσμα. Λόγω της πολυπλοκότητας της απόκρισης σήψης, είναι απίθανο να βρεθεί ένας μοναδικός βιοδείκτης ³²

Στη δεκαετία του 1980, υπήρξαν πολλές μελέτες σχετικά με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ένα καλά καθιερωμένο μέλος της ομάδας πρωτεϊνών που συντέθηκαν στο ήπαρ. Στη δεκαετία του 1990, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι τα επίπεδα της προκακασιτονίνης (PCT), του προδρόμου της ορμόνης καλσιτονίνης, ήταν αυξημένα σε ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη ³³. Οι αυξήσεις τόσο της CRP όσο και της PCT προστέθηκαν στον ενημερωμένο ορισμό της σήψης το 2003 ³⁴

Η CRP είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται ως απόκριση σε λοίμωξη ή / και φλεγμονή και χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικές δοκιμές για τη διάγνωση και τη διαχείριση ασθενών με σήψη. Αυτός ο βιοδείκτης είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσης της οποίας η σύνθεση στο ήπαρ ρυθμίζεται ανοδικά από την IL-6. Ο ρόλος της CRP

κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής δεν είναι απολύτως σαφής και μπορεί να δεσμεύσει τα φωσφολιπιδικά συστατικά των μικροοργανισμών, διευκολύνοντας την απομάκρυνσή τους από μακροφάγα. Επειδή τα επίπεδα της CRP αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής, αυτός ο βιοδείκτης χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες για να δείξει την παρουσία σημαντικών φλεγμονωδών ή μολυσματικών ασθενειών, ειδικά στην παιδιατρική³⁵. Αν και η χαμηλή εξειδίκευσή της μπορεί να είναι το κύριο μειονέκτημά της ως βιοδείκτη σήψης σε ενήλικες, χρησιμοποιείται συνήθως για τον έλεγχο της σηψαιμίας στα νεογνά.³⁶

Επίσης, η αύξηση των καρδιακών τροπονινών και της κρεατινίνης κινάσης (CK) παρατηρείται στο 31% -80% των ασθενών σε κατάσταση συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS), σηψαιμίας ή σηπτικού σοκ (SIRS, σηψαιμίας ή σηπτικού σοκ)³⁷⁻⁴⁰. Η ισχαιμία των σκελετικών μυών λόγω της υπότασης που σχετίζεται με τη σήψη εξηγεί την αυξημένη CK⁴⁰. Οι καρδιακές τροπονίνες αυξάνονται μόνο όταν υπάρχει προσβολή στα καρδιακά μυοκύτταρα. Αυτό που προκαλεί αυτήν την προσβολή στο σκελετικό της σήψης δεν είναι γνωστό. Διαφορετικές θεωρίες έχουν υποτεθεί για να εξηγήσουν την σηψαιμική καταπόνηση (SRTE).

Η αύξηση της τροπονίνης στη ρύθμιση της σήψης έχει προταθεί ως βιοδείκτης για την υποκείμενη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου⁴¹. Η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη σήψη έχει αναφερθεί ότι ισούται με τη θνησιμότητα λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου^{12,43} και η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου έχει αποδειχθεί ότι είναι μια κοινή επιπλοκή στη ρύθμιση της σήψης¹²⁻⁴³.

Η τροπονίνη είναι ένα σύμπλεγμα τριών ρυθμιστικών πρωτεϊνών (troponin I, TnI, troponin C, TnC, troponin T, TnT)⁴¹ και το TnT συνδέεται με την tropomyosin που βρίσκεται ανάμεσα στην άλυσσο της ακτίνης⁴¹ το TnI δεσμεύεται στην ακτίνη ενώ το TnC δεσμεύεται με ασβέστιο⁴¹. Η τροπονίνη είναι αναπόσπαστο μέρος του συστατικού μηχανισμού των καρδιακών και σκελετικών μυών. Η δέσμευση ασβεστίου σε TnC οδηγεί σε μια συμβατική αλλαγή στο TnI και επομένως στην τροπομοσίνη η οποία εκθέτει θέσεις σύνδεσης μυοσίνης στην ακτίνη που οδηγεί σε αλληλεπίδραση ακτίνης και μυοσίνης και συστολή των μυών⁴¹. Τα TnI και TnT των σκελετικών και καρδιακών μυών έχουν διαφορετικές αλληλουχίες αμινοξέων. το ίδιο δεν ισχύει για Tnc⁴¹. Το TnI είναι πολύ πιο συγκεκριμένο για την ανίχνευση

τυχόν βλάβης στα καρδιακά μυοκύτταρα ⁴¹ σε σύγκριση με το TnT, και τα επίπεδα TnI δεν αυξάνονται στη ρύθμιση της νεφρικής ανεπάρκειας ³⁹.

Στη ρύθμιση της σήψης, οι καρδιακές μεταβολικές απαιτήσεις είναι υψηλές.^{40,43,44} και για να ικανοποιηθούν αυτές οι απαιτήσεις απαιτείται αύξηση της ροής του στεφανιαίου αίματος. Ασθενείς με υποκείμενη αναιμία και προϋπάρχον υποκλινικό CAD μπορεί να παρουσιάσουν μια αναντιστοιχία ισχαιμίας σε αυτή τη ρύθμιση ⁴⁰ . Πιστεύεται ότι η υπόταση που σχετίζεται με σήψη προκαλεί μείωση της πίεσης της στεφανιαίας αιμάτωσης ⁴⁰ οδηγώντας έτσι σε Αντίθετα, οι Cunnion et al. και Dhainaut et al. ^{43,44} έδειξαν ότι στον καθορισμό της σήψης η στεφανιαία ροή του αίματος αυξάνεται πράγμα που αντιτίθεται στη θεωρία της αναντιστοιχίας ζήτησης και προσφοράς. Ωστόσο, πρόσφατες πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τον καθορισμό της σήψης συμβαίνει γενικευμένη ή εστιακή μικροαγγειακή δυσλειτουργία ^{45,46,47,48} που οδηγεί σε μυοκαρδιακή ισχαιμία και SRTE.

Η βακτηριακή μυοκαρδίτιδα ⁴⁰ που οδηγεί σε απελευθέρωση τροπονινών απουσία CAD έχει επίσης προταθεί ως πιθανός παθογόνος μηχανισμός για το SRTE. Η αύξηση της τροπονίνης στη ρύθμιση του SIRS, της σήψης ή του σηπτικού σοκ μπορεί να λειτουργήσει ως βιοδείκτης για την υποκείμενη βλάβη του μυοκαρδίου ⁴⁰

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ CRP ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΒΑΡΙΑ ΣΗΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η απελευθέρωση τροπονίνης είναι συχνή κατά τη διάρκεια σοβαρής νόσου και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και διάρκεια νόσηλίας.⁴⁹⁻⁶³

Το Troponin T είναι ένα καρδιακό ειδικό μόριο που απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία μετά από τραυματισμό του μυοκαρδίου. Η σήψη και η φλεγμονή είναι οι κυριότερες μη καρδιακές αιτίες αυξημένων επιπέδων τροπονίνης κατά τη διάρκεια σοβαρής νόσου.^{51,63,65}

Σε σηψαιμία, η καρδιά υφίσταται φυσιολογικές και μεταβολικές μεταβολές, όπως η μεταβολή της στεφανιαίας ροής του αίματος, η μειωμένη εξαγωγή οξυγόνου, η υποκινησία των τοιχωμάτων και διαστολική δυσλειτουργία⁶⁴. Η ροή του αίματος στα στεφανιαία συχνά αυξάνεται. Σε αυτήν την περίπτωση, μια πιθανή εξήγηση για την απελευθέρωση της τροπονίνης είναι η κυτταρική ισχαιμία λόγω μικροκυκλοφοριακών αλλαγών εντός του μυοκαρδίου.^{65,66,67}

Επίσης, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), είναι ένας βιοδείκτης οξείας φάσης που εκκρίνεται από το ήπαρ κατά τη διάρκεια της φλεγμονής και έχει μελετηθεί εκτενώς με ενδιαφέρον. Αν και έχει μεγάλες δυνατότητες εφαρμογής, η χαρακτηριστική της απόκριση στη λοίμωξη είναι ότι μπορεί να αυξηθεί πολύ (μερικές φορές > 1000 φορές), σε αντίθεση με οποιαδήποτε άλλη φλεγμονώδη κατάσταση. Αν και ένας νεότερος βιοδείκτης, η προκαλσιτονίνη, έχει προτιμηθεί έναντι του CRP ως δείκτης σήψης, δεν είναι ευρέως διαθέσιμος και εξακολουθεί να μην είναι ο ιδανικός βιοδείκτης.⁶⁸

Η τιμή της CRP στην κυκλοφορία αντικατοπτρίζει τη συνεχιζόμενη φλεγμονή και / ή βλάβη των ιστών με μεγαλύτερη ακρίβεια από ό,τι άλλες εργαστηριακές παράμετροι της απόκρισης οξείας φάσης, καθώς οι τιμές CRP δεν εμφανίζουν ημερήσια μεταβολή.⁶⁹

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού και τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας ορού σε βαριά σηπτικούς ασθενείς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 105 ασθενείς που εισήχθησαν λόγω λοίμωξης στην Α' παθολογική κλινική του Γ.Ν.Ε «Θριάσιο» κατά την περίοδο 15/01/18 - 15/10/2018 και οι οποίοι παρουσίασαν σήψη.

Μεθοδολογία

Η συλλογή των στοιχείων έγινε από τους φακέλους και τον εργαστηριακό τους έλεγχο των ασθενών. Τα συλλεχθέντα στοιχεία αφορούσαν την ηλικία, τη διάρκεια νοσηλείας, την ύπαρξη Χρόνιας Νεφρικής Νόσου, την εστία της λοίμωξης, την κατηγορία του απομονωθέντος μικροβίου, την κατηγοριοποίηση με βάση το qSOFA score ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο αφορούσαν τις παθολογικές τιμές κρεατινικής κινάσης (CK), τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας (hsCTN), κρεατινίνης (Cr) και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Σημειώνεται ότι οι τιμές της ανάλυσης αποτελούσαν τις «χειρότερες» τιμές που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για το σκοπό της μελέτης χρησιμοποιήθηκε περιγραφική και διερευνητική ανάλυση. Ο πρώτος τύπος με στόχο να περιγράφουν οι κύριες μεταβλητές και ο δεύτερος για να καθοριστεί το είδος της σχέσης που υπάρχει μεταξύ των κύριων μεταβλητών.

Ως στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το επίπεδο σημαντικότητας 5%. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 22

Η στατιστική δοκιμασία t-test χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα σε δύο ποσοτικές συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή. Στις περιπτώσεις που η ανεξάρτητη μεταβλητή αποτελείται από περισσότερες των δύο κατηγοριών, εφαρμόστηκε η ανάλυση διακύμανση One way ANOVA. Χρησιμοποιήθηκε επίσης η στατιστική δοκιμασία Pearson correlation.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σε κάθε επιστημονική μελέτη για να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης

χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τα υποκείμενα που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές δεοντολογίας, οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά Αποτελέσματα

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 105 ασθενείς με σήψη που νοσηλεύονταν σε παθολογική κλινική εκ των οποίων το μεγαλύτερο ποσοστό, 61,5% ήταν γυναίκες.

Η ηλικία των συμμετεχόντων σε ποσοστό 13,5% ήταν κάτω των 55 ετών, το 27,9% ήταν ηλικίας 56-75 ετών και το 58,6% ήταν άνω των 76 ετών.

Το 21,2% του δείγματος νοσηλευόταν για 5 ή λιγότερες ημέρες, 6-10 ημέρες νοσηλευόταν το 48,2%, 11-15 ημέρες το 20,2 %, για 16-20 το 4,8% και για παραπάνω από 20 ημέρες το 5,8%.

Ως προς την έκβαση το 12,5% ήταν θάνατος ενώ εξιτήριο πήρε το 87,5%.

Το 7,7% των ασθενών έπασχε από Χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) ενώ το 82,3% όχι.

Η εστία λοίμωξης στο 36,5% αφορούσε το ουροποιητικό σύστημα, στο 25,0% το αναπνευστικό, στο 17,3% το πεπτικό σύστημα, στο 12,5% τα μαλακά μόρια και στο 8,7% υπήρχαν άλλες εστίες όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκεφαλίτιδα-μηνιγγίτιδα), το καρδιαγγειακό (ενδοκαρδίτιδα).

Η κατηγορία του απομονωθέντος μικροβίου ήταν 7,0% gram (+), 42,3% gram (-) ενώ στο 57,7% δεν απομονώθηκε μικροοργανισμός σε καλλιέργεια αίματος.

Ως προς την κατηγοριοποίηση με βάση το qSOFA score με βαθμολογία 1 αξιολογήθηκε το 14,4%, με 2 το 69,2% ενώ με 3 το 16,4%.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών παθολογικές τιμές κρεατινικής κινάσης (CK) είχε το 80,8%, παθολογικές τιμές τροπονίνης T υψηλής ευαισθησίας (hsCTNT) το 74,4%, παθολογικές τιμές κρεατινίνης (Cr) το 17,7% ενώ το σύνολο των ασθενών, 100% παθολογικές τιμές C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Πίνακας 1.

Στατιστικά Αποτελέσματα

Από την εφαρμογή των στατιστικών δοκιμασιών t-test, anova και pearson correlation, βρέθηκε ότι:

Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μέση τιμή qSOFA, CK (κρεατινικής κινάσης), hsCNT (υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T), Cr (κρεατινίνης) των ασθενών με σήψη σε σχέση με το φύλο. $p>0,05$. Πίνακας 2.

Αντίθετα σε σχέση με την ηλικία βρέθηκε ότι τα άτομα τα οποία είναι μεγαλύτερα ή ίσα των 76 ετών είχαν μεγαλύτερες τιμές qSOFA score, ($p<0,001$),

ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των εργαστηριακών παραμέτρων CK, hsCTNT, Cr, CRP σε σχέση με την ηλικία ($p>0,05$).

Από τις πολλαπλές συγκρίσεις σε ό,τι αφορά το qSOFA στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 55 ετών όπου διέφεραν στατιστικά σημαντικά και από την ομάδα των 56-75 ετών ($p=0,001$) και από την ηλικιακή ομάδα των άνω των 76 ετών ($p<0,001$). Πίνακας 3.

Σε σχέση με την έκβαση τα άτομα που απεβίωσαν είχαν υψηλότερη βαθμολογία qSOFA ($p<0,001$), υψηλότερες τιμές κρεατινικής κινάσης CK ($p=0,001$), μεγαλύτερες τιμές υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T hscTNT ($p=0,001$), υψηλότερες τιμές κρεατινίνης Cr ($p=0,04$), ενώ δε διέφεραν ως προς τα επίπεδα CRP. Πίνακας 4.

Επίσης από την ανάλυση βρέθηκε ότι τα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο ΧΝΝ, ήταν υψηλότερης βαρύτητας κατά qSOFA ($p=0,001$), είχαν υψηλότερες τιμές κρεατινικής κινάσης CK ($p<0,001$), υψηλότερες τιμές υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T ($p=0,045$), υψηλότερες τιμές κρεατινίνης Cr ($p<0,001$) και μία οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP ($p=0,078$). Πίνακας 5.

Συγκρίνοντας τις παραπάνω παραμέτρους ως προς την εντόπιση της λοίμωξης βρέθηκε ότι τα άτομα που είχαν λοίμωξη σε κάποια άλλη εστία όπως μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα ήταν μεγαλύτερης βαρύτητας κατά qSOFA ($p=0,036$), είχαν μεγαλύτερες τιμές κρεατινικής κινάσης CK ($p=0,042$), μεγαλύτερες τιμές υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T ($p=0,005$) ενώ δε διέφεραν ως προς την κρεατινίνη Cr και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP ($p>0,05$). Πίνακας 6.

Σε σχέση με το χρόνο νοσηλείας βρέθηκε ότι τα άτομα τα οποία νοσηλεύονταν πάνω από 16 ημέρες ήταν μεγαλύτερης βαρύτητας κατά qSOFA ($p=0,005$), ενώ δε διέφεραν ως προς τα λοιπά μελετώμενα εργαστηριακά ευρήματα. Πίνακας 7.

Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των ανωτέρω μελετώμενων εργαστηριακών ευρημάτων ως προς την κατηγοριοποίηση των μικροοργανισμών με βάση τη gram χρώση. Πίνακας 8.

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας pearson correlation προέκυψε ότι η βαρύτητα κατά qSOFA έχει μέτρια θετική συσχέτιση με την κρεατινική κινάση CK ($p=0,009$), ομοίως με τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T hscTN ($p=0,04$), την κρεατινίνη Cr ($p=0,007$), θετική συσχέτιση με την ηλικία, δηλαδή όσο

αυξάνεται η ηλικία επιδεινώνεται το qSOFA ($p < 0,001$), θετική συσχέτιση με την ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου ΧΝΝ και θετική συσχέτιση με την εστία λοίμωξης.

Σε σχέση με την κρεατινική κινάση CK βρέθηκε ότι έχει θετική συσχέτιση με τη χρόνια νεφρική νόσο ($p < 0,001$), η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη Τ έχει θετική συσχέτιση με την κρεατινίνη ($p = 0,015$) και τη χρόνια νεφρική νόσο ΧΝΝ ($p = 0,045$) και την εστία λοίμωξης.

Τέλος η κρεατινίνη Cr βρέθηκε να έχει υψηλή θετική συσχέτιση με την ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου ΧΝΝ. Πίνακας 9.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά του χαρακτηριστικά

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ-ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		n	%
Φύλο	Άνδρες	40	38,5
	Γυναίκες	64	61,5
Ηλικία	≤55	14	13,5
	56-75	29	27,9
	≥76	61	58,7
Ημέρες νοσηλείας	≤5	22	21,1
	6-10	50	48,1
	11-15	21	20,2
	16-20	5	4,8
	21+	6	5,8
ΧΝΝ	Ναι	8	7,7
	Όχι	96	92,3
Βαρύτητα κατά qSOFA	Score 1	15	14,4
	Score 2	72	69,2
	Score 3	17	16,3
Εστία λοίμωξης	Ουροποιητικό	38	36,5
	Αναπνευστικό	26	25,0
	Πεπτικό	18	17,3
	Μαλακών μορίων	13	12,5
	Άλλη εστία(εγκεφαλίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, μηνιγγίτιδα κλπ.)	9	8,7
Ομάδα μικροοργανισμού	Gram+	8	7,7
	Gram-	36	34,6
	Δεν απομονώθηκε	60	57,7
CK	Φυσιολογικές τιμές (<70)	20	19,2
	Παθολογικές τιμές (70+)	85	80,8
Τροπονίνη	Φυσιολογικές τιμές (<19)	37	25,6
	Παθολογικές τιμές (19+)	68	74,4
CR	Φυσιολογικές τιμές (<1,7)	86	83,3
	Παθολογικές τιμές (1,7+)	19	17,7
CRP	Φυσιολογικές τιμές (<3)	0	0,0
	Παθολογικές τιμές (3+)	105	100

Πίνακας 2: Σύγκριση μέσων τιμών CK, Τροπονίνης, CR, CRP και qSOFA σε σχέση με το φύλο

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΦΥΛΟ				
	Άνδρες		Γυναίκες		P
	n	$\bar{x} \pm SD$	N	$\bar{x} \pm SD$	
qSOFA	40	2,03 ±0,6	65	2,02±0,5	0,932
CK	40	565,3 ±1800	65	322,1±422,5	0,298
Τροπονίνη	40	187,2±583,5	65	80,8±174,2	0,171
CR	40	1,2±0,9	65	1,8±2,5	0,072
CRP	40	130.4±81.6	65	156.2±101.0	0.176

Πίνακας 3: Σύγκριση μέσων τιμών CK, Τροπονίνης, CR, CRP και qSOFA σε σχέση με την ηλικία

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕ Σ	ΗΛΙΚΙΑ						
	≤55		56-75		≥76		p
	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	
qSOFA	14	1,36 ±0,5	29	1,97±0,6	62	2,19±0,6	<0,001
CK	14	164,6 ±128,8	29	177,2±124,2	62	582,3±1484,0	0,205
Τροπονίνη	14	12,4±14,4	29	64,1±144,3	62	172,7±487,4	0,242
CR	14	0,8±0,2	29	1,9±2,6	62	1,7±2,0	0,323
CRP	14	147.1±83.2	29	152.2±95.3	62	143.5±97.8	0.920

Πίνακας 4: Σύγκριση μέσων τιμών CK, Τροπονίνης, CR, CRP και qSOFA σε σχέση με την έκβαση

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕ Σ	ΕΚΒΑΣΗ				
	Θάνατος		Εξιτήριο		P
	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	
Qsofa	13	2,8 ±0,4	91	1,9±0,5	<0,001
CK	13	1375,7 ±3124,5	91	279,1±305,7	0,001
Τροπονίνη	13	451,1±979,9	91	75,0±167,6	0,001
CR	13	2,7±2,4	91	1,5±1,9	0,040
CRP	13	146.8±135.2	91	146.7±88.7	0.997

Πίνακας 5: Σύγκριση μέσων τιμών CK, Τροπονίνης, CR, CRP και qSOFA σε σχέση με την ύπαρξη ΧΝΝ

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ				
	Ναι		Όχι		P
	n	$\bar{x} \pm SD$	N	$\bar{x} \pm SD$	
qSOFA	8	2,6 \pm 0,5	97	2,0 \pm 0,5	0,001
CK	8	1769,5 \pm 4001,3	97	303,0 \pm 343,0	<0,001
Τροπονίνη	8	383,1 \pm 521,1	97	99,8 \pm 368,1	0,045
CR	8	5,5 \pm 2,2	97	1,3 \pm 1,6	<0,001
CRP	8	203 \pm 137.9	97	141.7 \pm 89.5	0.078

Πίνακας 6: Σύγκριση μέσων τιμών CK, Τροπονίνης, CR, CRP και qSOFA σε σχέση με την εστία λοίμωξης

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΕΣΤΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ					p
	Οροποιητικό n=38	Αναπνευστικό n=27	Πεπτικό n=18	Μαλακών μορίων n=13	Μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα n=9	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
qSOFA	1,8±0,5	2,0 ±0,5	2,0±0,4	2,2±0,7	2,4±0,5	0,036
CK	261,7±361,2	289,6±274,8	295,4±218,6	1351,2±13133,9	322,9±307,4	0,042
Τροπονίνη	63,3±132,2	66,7±100,0	48,3±36,7	200,6±341,6	562,1±1174,5	0,005
CR	1,8±2,5	1,0,±0,4	2,0±2,6	1,6±1,5	2,0±2,0	0,388
CRP	161,7±78,0	147,5±106,0	101,0±81,3	177,2 ±122,7	124,8±84,0	0,131

Πίνακας 7: Σύγκριση μέσων τιμών CK, Τροπονίνης, CR, CRP και qSOFA σε σχέση με τις ημέρες νοσηλείας

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ					p
	≤5 n=22	6-10 n=50	11-15ό n=22	16-20 n=5	≥20 n=6	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
qSOFA	1,8±0,8	2,0 ±0,5	2,1±0,4	2,8±0,5	2,0±0,0	0,005
CK	790,4±2436,3	221,6±236,3	406,0±378,8	742,2±714,5	407,0±513,3	0,396
Τροπονίνη	200,3±739,7	91,0±206,5	117,4±271,5	187,2±177,9	45,3±38,8	0,813
CR	1,7±1,8	1,7±2,3	1,1 ±1,0	1,5±1,7	2,4±3,4	0,723
CRP	180,7±106,4	154,2±93,0	125,9±88,3	81,2 ±46,1	84,7±50,7	0,053

Πίνακας 8: Σύγκριση μέσων τιμών CK, Τροπονίνης, CR, CRP και qSOFA σε σχέση με την κατηγορία του μικροοργανισμού

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΟΥ						
	Gram+		Gram-		Δεν απομονώθηκε		p
	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	
Qsofa	8	2,0 \pm 0,5	36	2,0 \pm 0,5	61	2,0 \pm 0,6	0,167
CK	8	458,9 \pm 608,2	36	282,2 \pm 332,7	61	487,2 \pm 1482,3	0,701
Τροπονίνη	8	150,1 \pm 214,4	36	42,4 \pm 35,9	61	164,2 \pm 496,4	0,319
CR	8	1,5 \pm 1,4	36	2,0 \pm 2,4	61	1,4 \pm 1,80	0,348
CRP	8	162.4 \pm 182.0	36	138.7 \pm 80.6	61	148.8 \pm 88.1	0.779

Πίνακας9: Εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Pearson Correlation

		qSOFA	Κρεατινική CK	Τροπονίνη	CR	CRP	Ηλικία	Φύλο	XNN
qSOFA	Pearson Correlation	1	0,252**	0,279**	0,260**	-0,136*	-0,511**	-0,008	-0,315**
	Sig. (2-tailed)		0,009	0,004	0,007	0,166	0,000	0,932	0,001
	N		105	105	105	105	104	105	105
Κρεατινική CK	Pearson Correlation		1	0,037	0,043	0,053*	0,160	-0,103	-0,338**
	Sig. (2-tailed)			0,705	0,664	0,591	0,103	0,298	0,000
	N			105	105	105	105	105	105
Τροπονίνη	Pearson Correlation			1	0,237*	0,093	0,163	-0,134	-0,196*
	Sig. (2-tailed)				0,015	0,345	0,097	0,171	0,045
	N			105	105	105	105	105	105
CR	Pearson Correlation				1	-0,097	0,103	0,147	-0,562**
	Sig. (2-tailed)					,326	,294	,134	,000
	N				105	105	105	105	105
CRP	Pearson Correlation						-0,026	-0,025	0,115
	Sig. (2-tailed)						0,795	0,800	0,241
	N						105	105	105
Ηλικία	Pearson Correlation						1	0,199*	-0,117
	Sig. (2-tailed)							0,042	0,234
	N						105	105	105
Φύλο	Pearson Correlation							1	-0,077
	Sig. (2-tailed)								,432
	N							105	105
XNN	Pearson Correlation								1
	Sig. (2-tailed)								
	N								105
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).									
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).									

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα cTn συσχετίστηκαν θετικά με τη σοβαρότητα της σήψης, τη μεγαλύτερη ηλικία, την αυξημένη συννοσηρότητα, την οργανική δυσλειτουργία – ανεπάρκεια και κατ' επέκταση με τη θνησιμότητα, στοιχείο το οποίο επιβεβαιώθηκε και από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης με τους ασθενείς με υψηλότερες τιμές υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης να παρουσιάζουν υψηλότερη βαθμολογία qSOFA, χρόνια νεφρική νόσο ΧΝΝ ή λοίμωξη σε κάποια άλλη εστία.

Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης βρέθηκε ότι τα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο ΧΝΝ, ήταν υψηλότερης βαρύτητας κατά qSOFA, είχαν υψηλότερες τιμές κρεατινικής κινάσης CK, υψηλότερες τιμές υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T, υψηλότερες τιμές κρεατινίνης Cr και μία οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν και με άλλες μελέτες.

Σε σχετική μελέτη των Kang ⁷⁰ επισημαίνεται η συσχέτιση αυξημένων επιπέδων καρδιακής τροπονίνης (cTn) και αρνητικών καρδιοαγγειακών αποτελεσμάτων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που βρίσκονται στο τελευταίο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας (End-Stage Renal Disease - ESRD), με αντικείμενο της μελέτης τη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας του συγκεκριμένου δείκτη σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας οι οποίοι όμως εμφανίζουν σήψη. Χρησιμοποιήθηκε δείγμα 305 ασθενών ESRD των οποίων τα επίπεδα cTnI μετρήθηκαν κατά την περίοδο Ιανουάριος 2003 – Δεκέμβριος 2005, με τους 121 ασθενείς να εμφανίζουν σήψη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ανάλογα με τα επίπεδα cTnI οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα υψηλού επιπέδου (ET, n = 50, >0.2 ng/ml) και την ομάδα χαμηλού επιπέδου (LT, n = 71, ≤0.2 ng/ml). Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η βραχυπρόθεσμη (θάνατος εντός 90 ημερών μετά την εμφάνιση της σήψης) και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα (θάνατος μετά τις 90 ημέρες από την εμφάνιση της σήψης). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, πριν από τη σήψη η μέση συγκέντρωση cTnI ήταν 0.05 (0.01–3.59) ng/ml, με τη συγκέντρωση αυτή να αυξάνεται σημαντικά (στα 0.11 (0.01–22.0) ng/ml) με την εμφάνιση της σήψης (P < 0.001).

Όσον αφορά στη βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ET έναντι της ομάδας LT ($P < 0.05$). Μετά την προσαρμογή των χαρακτηριστικών της ηλικίας, του διαβήτη, της αλβουμίνης ορού, των επιπέδων CRP, της παρουσίας σηπτικού σοκ, του ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου, η ομάδα ET είχε μεγαλύτερο λόγο πιθανοτήτων της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας (odds ratio - OR 5.13, $P < 0.01$). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με το σχετικό διάγραμμα Kaplan–Meier για την μακροπρόθεσμη επιβίωση, προέκυψε υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα ET. Από σχετική ανάλυση παλινδρόμησης προέκυψε πως η αύξηση των επιπέδων cTnI ήταν μια ανεξάρτητη μεταβλητή για την μακροπρόθεσμη θνησιμότητα (HR 5.90, $P < 0.01$). Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης, τα αυξημένα επίπεδα cTnI είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την βραχυπρόθεσμη αλλά και με την μακροπρόθεσμη θνησιμότητα στους ασθενείς ESRD με σήψη. Επομένως η τιμή του συγκεκριμένου δείκτη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαχείρισή τους.

Η θνησιμότητα της ίδιας κατηγορίας ασθενών (ESRD) επισημαίνεται και από άλλη σχετική μελέτη των Chaykovska, Tsuprykon, Hoher⁷¹, παρόλο που υφίσταται μεγάλη βελτίωση όσον αφορά στις τεχνολογίες αιμοκάθαρσης. Η θνησιμότητα αυτή συσχετίζεται με μολυσματικές (κυρίως με τη σήψη) και καρδιαγγειακές νόσους. Σύμφωνα με τη μελέτη, η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αποτελεί μια ιδιαίτερα πολύπλοκη κατάσταση, όπου η αποτυχία της νεφρικής λειτουργίας συνεπάγεται πλήθος μεταβολικών αλλαγών που επηρεάζουν σχεδόν το σύνολο των οργάνων του ανθρώπινου σώματος. Ο εντοπισμός αυτών των αλλαγών έχει συσχετιστεί με τη χρήση – αξιοποίηση διάφορων βιοδεικτών. Αντικείμενο της μελέτης ήταν η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας βιοδεικτών στην περίπτωση της συγκεκριμένης κατηγορίας ασθενών (ESRD). Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε σχετική βιβλιογραφική επισκόπηση τόσο για παραδοσιακούς βιοδείκτες (CRP, BNP, troponins) όσο και για νέους βιοδείκτες (fetuin, CD154, relaxin). Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης, δείκτες καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας όπως οι BNP, NT-pro-BNP και Troponin-T αποτελούν κλασικούς δείκτες αυτής της δυσλειτουργίας αλλά και θνησιμότητας ασθενών ESRD που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με τη δυσλιπιδαιμία να συνεισφέρει στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών (με αυτή τη συνεισφορά να εκφράζεται μέσω των

δεικτών apo-AI και τριγλυκεριδίων). Αυξημένη επίπτωση συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα κυκλοφορίας fetuin-A και αυξημένα επίπεδα FGF-23 (έναν ακόμα υποκινητή της αγγειακής ασβεστοποίησης) συσχετίστηκαν με τη θνησιμότητα αυτής της κατηγορίας ασθενών.

Σε άλλη σχετική μελέτη ⁷²σε δείγμα 86 ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η μεγαλύτερη συχνότητα θεραπευτικών σχημάτων συσχετίστηκε με μικρότερες απαιτήσεις υπερδιήθησης, βελτιωμένη αιμοδυναμική σταθερότητα και χαμηλότερη συστηματική φλεγμονή. Στη μελέτη διερευνήθηκε η υπόθεση συσχετισμού χαμηλότερων διαταραχών στην αιμοδυναμική σταθερότητα αυτής της κατηγορίας ασθενών με χαμηλότερα επίπεδα ενδοτοξίνης (endotoxin - ET). Το δείγμα των ασθενών διαιρέθηκε σε 3 ομάδες, την πρώτη με την πραγματοποίηση 3 αιμοκαθάρσεων ανά εβδομάδα (HD3, n = 56), τη δεύτερη με την πραγματοποίηση 5-6 αιμοκαθάρσεων ανά εβδομάδα (SDHD, n = 20) και την τρίτη με την πραγματοποίηση νυχτερινής αιμοκάθαρσης (NHD, n = 10). Οι μεταβλητές που μετρήθηκαν αφορούσαν την υπερδιήθηση, την αρτηριακή πίεση αποδίδοντας σημασία στις ποσότητες των δεικτών ET, troponin T και υψηλής ευαισθησίας CRP (high-sensitivity - CRP). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, παρατηρήθηκε υψηλότερη συγκέντρωση ET στην πρώτη ομάδα (HD3 0.66 ± 0.29 EU/ml vs. NHD 0.08 ± 0.04 EU/ml). Η οξύτητα της ενδοτοξιναιμίας συσχετίστηκε με υψηλότερες αναλογίες υπερδιήθησης, επίπεδα troponin T και hsCRP, με την ομάδα NHD να παρουσιάζει τις χαμηλότερες απαιτήσεις υπερδιήθησης, την καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα και τα χαμηλότερα επίπεδα ET.

Συγκρίνοντας τις παραπάνω παραμέτρους που μελετώνται στην παρούσα εργασία, ως προς την εντόπιση της λοίμωξης, βρέθηκε ότι τα άτομα που είχαν λοίμωξη σε κάποια άλλη εστία όπως μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα ήταν μεγαλύτερης βαρύτητας κατά qSOFA, είχαν μεγαλύτερες τιμές κρεατινικής κινάσης CK, μεγαλύτερες τιμές υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T, ενώ δεν διέφεραν ως προς την κρεατινίνη Cr και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP.

Στη μελέτη των Xu et al.,⁷³ επισημαίνεται πως η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία εξαιτίας της σήψης, αποτελεί βασική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με απουσία αποτελεσματικών θεραπειών. Η υπερβολική απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών διαμέσου της διαδοχικής σηματοδότησης TLR4- και NF-κB αποτελεί

παράγοντα – κλειδί για την προαναφερόμενη δυσλειτουργία εξαιτίας της σήψης. Αντικείμενο της μελέτης ήταν η αποτελεσματικότητα της χρήσης νανοσωματιδίων πολυσακχαρίτη (Astragalus PolySaccharide - APS) ώστε να μετριαστεί η επίπτωση της σήψης στον παραπάνω μηχανισμό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε πως η διαχείριση με νανοσωματίδια APS κυττάρων LPS-treated H9c2 οδήγησε στη βιωσιμότητα των κυττάρων, τη διατήρηση της μορφολογίας τους και στην άσκηση επιδράσεων αντι-απόπτωσης. Επιπρόσθετα, από μελέτες σε ζώα που χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία απολίνωσης και παρακέντηση/τρώσης δια βελόνης του τυφλού (Cecal Ligation and Puncture - CLP) σε ποντίκια γενετικού υποστρώματος C57BL/6J προέκυψε πως τα νανοσωματίδια APS ήταν περισσότερο αποτελεσματικά ως προς την άμβλυνση της επιρροής της σήψης μέσω της προς τα κάτω ρύθμισης των βακτηριακών φορτίων αναστέλλοντας τα επίπεδα CRP, WBC (White Blood Cells), μετριάζοντας τις μυοκαρδιακές ιστοπαθολογικές ανωμαλίες και μειώνοντας τα επίπεδα της cTnI. Επίσης, οδήγησαν σε σημαντική μείωση της έκφρασης της κυτοκίνης και στην αναστολή της πορείας σηματοδότησης TLR4/NF-κΒ. Προέκυψε έτσι πως η χρήση των συγκεκριμένων νανοσωματιδίων μπορεί να αποτελέσει μέρος μιας αποτελεσματικής στρατηγικής διαχείρισης της σήψης.

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη McRae et al.⁷⁴ επισημαίνεται η ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ για ασθενείς COVID-19 με τα μεγέθη της πανδημίας να αποτελούν απειλή για κάθε σύστημα υγείας. Προκύπτει επομένως η επιτακτική ανάγκη για τη διευκόλυνση του προσδιορισμού της σοβαρότητας της νόσου και επομένως της προτεραιότητας διαχείρισης των ασθενών. Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης μελέτης προτείνεται η χρήση ενός συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης CDSS (Clinical Decision Support System) με την ονομασία COVID-19 Severity Score και το οποίο βασίζεται στη μέτρηση των βιοδεικτών CRP, N-terminus pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP), myoglobin (MYO), D-dimer, procalcitonin (PCT), creatine kinase-myocardial band (CK-MB) και της cTnI. Μέσω των μετρήσεων των προαναφερόμενων βιοδεικτών, παραγόντων επικινδυνότητας και ενός αλγορίθμου στατιστικής εκμάθησης η έξοδος του συστήματος είναι μια πρόβλεψη θνησιμότητας. Η εκπαίδευση και η αξιολόγηση του συστήματος έγινε με τη χρήση δεδομένων από 160 νοσηλευόμενους ασθενείς COVID-19 στην πόλη Wuhan της Κίνας. Σύμφωνα

με τα αποτελέσματα της μελέτης οι βαθμολογίες ήταν σημαντικά υψηλότερες για το σύνολο των ασθενών που επιβίωσε σε σχέση με το σύνολο το οποίο έλαβε εξιτήριο (διάμεσος 59 (40-83) και 9 (6-17) αντίστοιχα). Παρά το γεγονός ότι η ανάλυση αφορούσε κυρίως ασθενείς με καρδιακές συννοσηρότητες (κυρίως υπέρταση), από τη μελέτη επισημαίνεται η χρησιμότητα των βιοδεικτών μέσω ενός αντίστοιχου συστήματος και για άλλες κατηγορίες ασθενών (όπως για παράδειγμα αυτή του PCT για την περίπτωση βακτηριακής συν-λοίμωξης και σήψης).

Άλλη σχετική μελέτη των Guo et al ⁷⁵στην οποία επισημαίνεται η σήψη ως αίτιο σοβαρών φλεγμονωδών αντιδράσεων και καρδιακής δυσλειτουργίας, στοχεύει στη διερεύνηση της κλινικής αξίας του δείκτη miR-495 στη σήψη καθώς και ο ρόλος του στον συνολικό μηχανισμό που τη διέπει. Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 105 σηπτικούς ασθενείς, με την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας του συγκεκριμένου δείκτη να γίνεται μέσω της καμπύλης λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (Receiver Operating Characteristic - ROC). Δημιουργήθηκε ένα μοντέλο σήψης σε ποντίκια μέσω της διαδικασίας CLP, με τις τιμές που μετρήθηκαν να αφορούν τις παραμέτρους της αριστερής κοιλιακής συστολικής πίεσης (left ventricular systolic pressure - LVSP), της τελοδιαστολικής πίεσης αριστερής κοιλίας (left ventricular end diastolic pressure - LVEDP), της μέγιστης αναλογίας μεταβολής της αριστερής κοιλιακής πίεσης ($\pm dp/dtmax$), των επιπέδων CTn-I και του ισοένζυμου κρεατινικής κινάσης MB (creative kinase isoenzyme MB -CK-MB). Επίσης μετρήθηκαν τα επίπεδα των κυτοκινών TNF- α , IL-6 και IL-1 β . Για τη μέτρηση της έκφρασης του miR-495 χρησιμοποιήθηκε ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου (quantitative real-time PCR - qRT-PCR). Προέκυψε πως ο δείκτης miR-495 ήταν σημαντικά προς τα κάτω ρυθμισμένος σε σηπτικούς ασθενείς και ειδικότερα σε εκείνους με σηπτικό σοκ (Septic Shock-SS). Η έκφραση του δείκτη MiR-495 συσχετίστηκε αρνητικά με τις παραμέτρους Scr, WBC, CRP, PCT, APACHE II score και SOFA score. Αναδείχθηκε συνολικά η χρησιμότητα του δείκτη MiR-495 ως προς τη δυνατότητα διάκρισης των ασθενών με και χωρίς σηπτικό σοκ, με τα επίπεδα MiR-495 στην ομάδα SS να είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα της ομάδας των ασθενών χωρίς σηπτικό σοκ (non-SS group) ($P < 0,001$),

Οι δείκτες MiR-495 και SOFA score αποτέλεσαν τους δείκτες με την καλύτερη απόδοση ως προς τον προσδιορισμό της καρδιακής δυσλειτουργίας σε σηπτικούς ασθενείς. Στο μοντέλο των ποντικών προέκυψε μείωση των τιμών LVSP, LVEDP και $\pm dp/dtmax$ και άνοδος των τιμών CTn-I, CK-MB, TNF- α , IL-6 και IL-1 β οι οποίες βελτιώθηκαν μέσω της χορήγησης agomir. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν το δυναμικό της χρήσης του βιοδείκτη miR-495 και το συσχετισμό της υπερέκφρασής του με τη μείωση της φλεγμονής λόγω σήψης.

Σε άλλη μελέτη⁷⁶ διερευνήθηκαν οι αλλαγές στο πλάσμα Νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (brain natriuretic peptide (BNP) και των επιπέδων cTnI levels σε παιδιατρικούς ασθενείς με σήψη προκειμένου αυτές οι αλλαγές να συσχετιστούν με φλεγμονώδεις παράγοντες. Χρησιμοποιήθηκε δείγμα 120 παιδιατρικών ασθενών με σήψη οι οποίοι νοσηλεύθηκαν κατά την περίοδο 2013 – 2017. Το δείγμα διαχωρίστηκε σε 4 ομάδες: την ομάδα που εμφάνιζε το σύνδρομο SIRS (n=28), την ομάδα με σήψη (n=35), την ομάδα με σοβαρή σήψη (n=27) και την ομάδα με σηπτικό σοκ (n=30). Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των παραμέτρων plasma BNP, cTnI (όπως παρουσιάζονται στο ακόλουθο σχήμα) και CK-MB και διερευνήθηκαν οι συσχετίσεις των παραμέτρων BNP και cTnI με τους φλεγμονώδεις παράγοντες CRP και TNF-alpha. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το t-test, η μονή διακύμανση ANOVA και ο συντελεστής Pearson.

Προέκυψε πως τα επίπεδα BNP και cTnI στους παιδιατρικούς ασθενείς με σήψη ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με την ομάδα SIRS group (p<0.05). Μετά τη νοσηλεία και την εφαρμογή θεραπείας, τα επίπεδα BNP και cTnI μειώθηκαν. Οι συγκεντρώσεις των BNP και cTnI συσχετίστηκαν με τα επίπεδα CRP (r=0.88 και 0.88, αντίστοιχα). Οι συσχετίσεις των BNP και cTnI με τα επίπεδα TNF-alpha ήταν 0.35 και 0.48 αντίστοιχα (όπως παρουσιάζονται στο ακόλουθο σχήμα).

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης τα επίπεδα των BNP και cTnI συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της σήψης στους παιδιατρικούς ασθενείς και μάλιστα θετικά με τα επίπεδα CRP και TNF-alpha, γεγονός που μπορεί να αξιοποιηθεί στο πλαίσιο μιας καινοτόμου στρατηγικής πρώιμης διάγνωσης και αξιολόγησης της σήψης στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Σε άλλη αντίστοιχη μελέτη των Kafkas et al.⁷⁷, διερευνήθηκε ο ρόλος και ο μηχανισμός δράσης της PCT καθώς και ο συσχετισμός της με τις IL-6 και CRP σε περιπτώσεις ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (acute myocardial infarction – AMI), λαμβάνοντας υπόψη την απελευθέρωσή της σε οξείες βακτηριακές λοιμώξεις, σε περιπτώσεις σήψης και σε μεμονωμένες περιπτώσεις λοίμωξης όπως (χειρουργείο, τραύμα, έγκαυμα, σοκ κ.λπ.). Χρησιμοποιήθηκε δείγμα 60 ασθενών (47 άνδρες, 63.2+/-14.8 ετών) με διάγνωση AMI κατά την εισαγωγή. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των επιπέδων PCT, IL-6, CK-MB, TnI και CRP κατά την εισαγωγή, στις 3, 6, 12, 24, 48 και 72h καθώς και την 7η ημέρα από την εισαγωγή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης τα επίπεδα PCT ήταν αυξημένα σε όλους τους ασθενείς με AMI. Η αρχική της ανίχνευση έγινε περίπου 2-3 h μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, με την ενδιάμεση τιμή κατά την εισαγωγή να είναι 1.3 ng/ml (95% CI: 0.89 to 1.80) και σε 24h να είναι 3.57 ng/ml (95% CI: 2.89 to 4.55), φτάνοντας τις τιμές αναφοράς (<0.5 ng/ml) την έβδομη ημέρα. Ο μηχανισμός δράσης της PCT ήταν παρόμοιος με εκείνον των CK-MB και TnI. Οι μέγιστες τιμές PCT συσχετίστηκαν θετικά με τις μέγιστες τιμές IL-6 και CRP ($r = 0.65$, $P = 0.001$). Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης, η PCT μπορεί να αποτελέσει έναν καινοτόμο δείκτη προς περαιτέρω αξιοποίηση στη διαχείριση ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Σε σχέση με την έκβαση τα άτομα που απεβίωσαν είχαν υψηλότερη βαθμολογία qSOFA, υψηλότερες τιμές κρεατινικής κινάσης CK, μεγαλύτερες τιμές ψηλής ευαισθησίας τροπονίνης hsCTNT, υψηλότερες τιμές κρεατινίνης Cr, ενώ δε διέφεραν ως προς τα επίπεδα CRP

Στη μελέτη των Cheng et al.⁷⁸ επισημαίνεται η σημασία της χρήσης των βιοδεικτών για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή θνησιμότητα και τα μη ικανοποιητικά αποτελέσματα της θεραπείας. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας των δεικτών cTnI και νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal pro-brain natriuretic peptide - NT-proBNP) όσον αφορά στην πρόγνωση της θνησιμότητας ηλικιωμένων ασθενών με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ. Επιπρόσθετα διερευνήθηκε η προγνωστική ικανότητα της βαθμολογίας APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) και συσχετίστηκαν τα επίπεδα CRP με τους συγκεκριμένους βιοδείκτες.

Χρησιμοποιήθηκε δείγμα 430 ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥ 65 ετών) με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ οι οποίοι εισήχθησαν σε ΜΕΘ κατά την περίοδο Οκτώβριος 2011 – Δεκέμβριος 2013, με τα δεδομένα των ασθενών να συμπεριλαμβάνουν κλινικά, εργαστηριακά και δεδομένα επιβίωσης και θνησιμότητας. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών έγινε με βάση το αποτέλεσμα της θεραπείας μετά από 30 ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Προέκυψε πως τα επίπεδα NT-proBNP και cTnI ($P < 0,001$) καθώς και CRP ($P < 0,05$) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα που απεβίωσε σε σχέση με την ομάδα επιβίωσης. Η προγνωστική ικανότητα της βαθμολογίας APACHE-II ήταν χαμηλή μεν αλλά παρουσίασε ιδιαίτερα σημαντική βελτίωση όταν συνδυάστηκε με τους δείκτες NT-proBNP και cTnI ($P < .05$).

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης οι δείκτες NT-proBNP και cTnI επέδειξαν μεγαλύτερη προγνωστική αξία έναντι της CRP όσον αφορά στην πρόβλεψη της θνησιμότητας, με την αξιοποίηση της βαθμολογίας APACHE-II να ενισχύεται με το συνδυασμό της με τους δείκτες NT-proBNP και cTnI.

Αντικείμενο της αναδρομικής ανάλυσης των Bin et al ⁷⁹. ήταν η μελέτη των παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 185 ασθενείς με σηπτικό σοκ οι οποίοι εισήχθησαν στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου Anhui Provincial Hospital (Κίνα) κατά την περίοδο Μάρτιος 2016 έως Δεκέμβριος 2018. Την ημέρα της διάγνωσης του σηπτικού σοκ συλλέχθηκαν δεδομένα που αφορούσαν εξετάσεις αίματος, επίπεδα μυογλοβίνης (Myo), cTnI, γαλακτικού οξέος (Lactic acid (Lac), PCT και αναλογίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αλβουμίνης (CRP/ALB). Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου χρησιμοποιήθηκαν οι βαθμολογίες GCS (Glasgow coma scale), qSOFA, APACHE II και MODS (multiple organ dysfunction score) καθώς και η διάρκεια νοσηλείας και της μηχανικής υποστήριξης. Ο διαχωρισμός των ασθενών έγινε σε δύο ομάδες με βάση την επιβίωση και μη σε 28 ημέρες. Επίσης πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός των ασθενών με βάση τα επίπεδα Myo, με ανυψωμένα επίπεδα ($\text{Myo} > 98 \mu\text{g/L}$) και με κανονικά επίπεδα ($\text{Myo} \leq 98 \mu\text{g/L}$), με την πρώτη ομάδα να διαχωρίζεται περαιτέρω σε δύο ομάδες με βάση την πρόγνωση επιβίωσης (επιβίωση και μη στις 28 ημέρες). Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης.

Από τους 185 ασθενείς 79 επιβίωσαν στις 28 ημέρες, ενώ 154 ασθενείς παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα Myo. Συγκριτικά με τους ασθενείς με σηπτικό σοκ που επιβίωσαν, η ομάδα που απεβίωσε παρουσίασε μεγαλύτερο όριο ηλικίας, αυξημένες βαθμολογίες qSOFA, APACHE II, MODS, αυξημένα επίπεδα Myo, Lac, PCT, υψηλότερο καρδιακό ρυθμό, μειωμένη βαθμολογία GCS και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και μηχανικής υποστήριξης.

Εντούτοις, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ cTnI και αναλογίας CRP/Alb μεταξύ των ομάδων. Σύμφωνα με την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, οι μεταβλητές ηλικία, καρδιακός ρυθμός, qSOFA, Myo, χρόνος νοσηλείας μέχρι την εμφάνιση του σηπτικού σοκ και διάρκεια μηχανικής υποστήριξης ήταν ανεξάρτητες σχετικά με την πρόγνωση σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Συγκριτικά με την ομάδα με κανονικά επίπεδα Myo, η ομάδα με αυξημένα επίπεδα Myo παρουσίασε υψηλότερη 28-day θνησιμότητα (61.0% (94/154) vs 38.7% (12/31), $\chi^2 = 5.259$, $P = 0.022$).

Σκοπός παλαιότερης μελέτης των Yucel et al.,⁸⁰ ήταν η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των νατριουρητικών πεπτιδίων (Atrial and Brain natriuretic peptides (ANP and BNP) και των δεικτών cTnI και CRP σε ασθενείς με σήψη. Μέτρηση των σχετικών συγκεντρώσεων πραγματοποιήθηκε με την εισαγωγή στις ΜΕΘ, 2 ημέρες αργότερα και την ημέρα εξιτηρίου ή θανάτου. Τα επίπεδα ANP, BNP ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς που δεν επιβίωσαν σε σχέση με εκείνους που επιβίωσαν. Το ίδιο παρατηρήθηκε για τα επίπεδα cTnI με τις τιμές για τους μη επιβιώσαντες να είναι (2η ημέρα: 0.16 ± 0.38 $\mu\text{g/L}$, ημέρα θανάτου: 0.78 ± 2.48 $\mu\text{g/L}$) ενώ για τους επιβιώσαντες να είναι (2η ημέρα: 0.04 ± 0.07 $\mu\text{g/L}$, ημέρα εξιτηρίου: 0.02 ± 0.01 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$) αλλά και για τα επίπεδα CRP με τις τιμές για τους μη επιβιώσαντες να είναι (2η ημέρα: 119.3 ± 71.5 mg/L , ημέρα θανάτου: 145.7 ± 74.7 mg/L) ενώ για τους επιβιώσαντες να είναι (2η ημέρα: 57.0 ± 29.7 mg/L ; ημέρα εξιτηρίου: 26.8 ± 24.0 mg/L , $P < 0.05$). Αντιθέτως, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για τα επίπεδα cTnI and CRP την 1η μέρα, γεγονός που επισήμανε την προγνωστική αξία των προαναφερόμενων δεικτών σχετικά με την επιβίωση ασθενών με σήψη μετά την 1η ημέρα νοσηλείας στις ΜΕΘ.

Αντικείμενο άλλης πρόσφατης μελέτης των Huang, Zhou and Liu⁸¹, ήταν η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου της σηψαιμίας μυοκαρδίου (Septic

Myocardial Depression - SMD) σε επίπεδο πρόγνωσης και δυνατότητας ανάπτυξης ενός μοντέλου έγκαιρης προειδοποίησης. Για τον σκοπό της μελέτης πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση σε δείγμα 129 ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Zhejiang κατά την περίοδο Ιανουάριος 2015- Νοέμβριος 2017. Το δείγμα ταξινομήθηκε σε 2 ομάδες, ανάλογα με την επιβίωσή του σε διάστημα 28 ημερών με την ανάλυση να περιλαμβάνει δεδομένα φύλου, ηλικίας αλλά και τιμών διαφορετικών βιοδεικτών (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (white blood cell - WBC), αριθμός ουδετερόφιλων (neutrophil - Neut), χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time - APTT), CRP, cTnI, NT-proBNP, LVEF), LVEDD και LAD). Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης για την ανάλυση. Από το σύνολο του δείγματος 34 ασθενείς απεβίωσαν εντός των 28 ημερών (θνησιμότητα 26.4%). Μέσω μονομεταβλητής ανάλυσης προέκυψε πως τα επίπεδα PCT, cTnI και NT-proBNP ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα για την ομάδα μη επιβίωσης. Εντούτοις, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων για τις παραμέτρους φύλου, ηλικίας αλλά και των βιοδεικτών WBC, Neut, APTT, CRP, LVEF, LVEDD και LAD. Μέσω της λογιστικής ανάλυσης προέκυψαν οι παράμετροι PCT και cTnI ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η περιοχή AUC για το συνδυασμό PCT και cTnI για την πρόγνωση σε ασθενείς με SMD ήταν 0.851, στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από την περιοχή που αφορούσε μεμονωμένα τις συγκεκριμένες παραμέτρους (0.738 και 0.719, αντίστοιχα, $P < 0,05$). Σύμφωνα με τα προαναφερόμενα, οι δείκτες PCT και cTnI μπορούν να αξιοποιηθούν για την πρόγνωση της θνησιμότητας σε ασθενείς SMD.

Σε άλλη σχετική μελέτη των Vallabhajosyula et al.,⁸² επισημαίνεται πως η ανύψωση της συγκέντρωσης της τροπονίνης T αποτελεί κάτι σύνηθες στις περιπτώσεις ασθενών με σήψη ή σηπτικό σοκ οι οποίοι εισάγονται στις ΜΕΘ, γεγονός που οδήγησε στην ανάγκη διερεύνησης της προγνωστικής αξίας της συγκεκριμένης παραμέτρου. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη κοορτής με τα δεδομένα να αφορούν την εισαγωγή ασθενών με σήψη ή σηπτικό σοκ στις ΜΕΘ της κλινικής Mayo κατά την περίοδο 2007-2014. Η αυξημένη συγκέντρωση της τροπονίνης T ορίστηκε στα ≥ 0.01 ng/mL κατά την εισαγωγή και στα ≥ 0.03 ng/mL στις 3 ώρες από την εισαγωγή αντίστοιχα. Το τελικό δείγμα περιλάμβανε 944 ασθενείς από τους οποίους 845 (90%) είχαν αυξημένη

τροπονίνη – Τ κατά την εισαγωγή. Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης – Τ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη ηλικία, αυξημένη συννοσηρότητα και σοβαρότητα της νόσου. Προέκυψε έτσι πως η συγκέντρωση της τροπονίνης Τ κατά την εισαγωγή στις ΜΕΘ μπορεί να αποτελέσει έναν προγνωστικό δείκτη για τη βραχυπρόθεσμη αλλά και τη μακροπρόθεσμη θνησιμότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας ασθενών.

Ανάλογη ήταν και η λογική της μελέτης των Bessière et al.⁸³ σύμφωνα με την οποία αποτελεί μια αναγκαιότητα ο συσχετισμός της διαβάθμισης της επικινδυνότητας της σήψης και της θνησιμότητας με τα επίπεδα τροπονίνης. Αναζητήθηκαν μελέτες παρατήρησης από διαφορετικές βάσεις ιατρικών δεδομένων (Embase, Medline) από το Σεπτέμβριο 2010 με βασικό κριτήριο την αναφορά σε ασθενείς με σήψη και σε δεδομένα τροπονίνης και θανάτου. Συμπεριλήφθηκαν τελικά 13 μελέτες με συνολικό δείγμα 1227 ασθενών. Ο επιπολασμός αυξημένων επιπέδων τροπονίνης ήταν 61 % ([95 %] CI 58-64 %), με τα αυξημένα αυτά επίπεδα να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τη θνησιμότητα. Η περιοχή AUC ήταν 0.68 (CI 0.63-0.71), σημειώνοντας ωστόσο την ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης, τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μπορούν να συνδεθούν με υψηλότερο κίνδυνο σήψης ή κατάληξης, με τον ακριβή καθορισμό του ρόλου της τροπονίνης να αποτελεί ένα αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Στη μελέτη των Lichtenstern et al.⁸⁴ επισημαίνεται το δυναμικό των βιοδεικτών και η χρησιμότητά τους σε επίπεδο πρόληψης, με την εφαρμογή τους ωστόσο να εντοπίζεται περισσότερο σε επιστημονικό επίπεδο παρά στην καθημερινή κλινική πρακτική. Από το πλήθος των χρησιμοποιούμενων και εξεταζόμενων βιοδεικτών τα επίπεδα των CRP και PCT παρουσιάζουν ευρεία εφαρμογή προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. Εντούτοις, από τη μελέτη επισημαίνεται πως η κλινική απόφαση δεν θα πρέπει να στηρίζεται σε μεμονωμένους βιοδείκτες αλλά σε συνδυασμούς τους, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη οργανικές δυσλειτουργίες και με βάση το γεγονός των ατομικών διαφοροποιήσεων των ασθενών.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη όπως αναφέρθηκε είναι συγχρονική, επιδημιολογική και πραγματοποιήθηκε μόνο σε ένα νοσοκομείο. Επίσης, ο αριθμός του δείγματος είναι πολύ μικρός. Συνεπώς τα δύο αυτά χαρακτηριστικά της μελέτης αποτελούν σημαντικό περιορισμό. Επίσης, δεν υπήρχε η δυνατότητα ελέγχου περισσότερων βιοδεικτών. Για τους παραπάνω λόγους τα ευρήματα της μελέτης μπορούν με επιφύλαξη να γενικευτούν σε όλους τους ασθενείς με σήψη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το σύνδρομο της σήψης αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα υγείας με την ανάγκη έγκαιρης και έγκυρης αντιμετώπισής του, καθώς σχετίζεται πρωτίστως με υψηλά ποσοστά θνητότητας. Στο πλαίσιο της αντιμετώπισης – διαχείρισης της νόσου εντάσσονται διάφοροι προγνωστικοί δείκτες με τα επίπεδα και τη μεταβολή των τιμών τους να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με διάφορα στάδια εξέλιξης της νόσου. Η αναγκαιότητα δυναμικής διαχείρισης καταδεικνύεται και από την εξέλιξη των σχετικών ορισμών και κατευθυντηρίων οδηγιών από τις αντίστοιχες επιστημονικές ομάδες - επιτροπές.

Σημαντικό ρόλο στη δυσκολία διαχείρισης της νόσου διαδραματίζει η πολυπλοκότητα του μηχανισμού μέσω του οποίου η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού σε λοίμωξη οδηγεί σε σήψη, σηπτικό shock και δυσλειτουργία – ανεπάρκεια οργάνων. Η γρήγορη και ορθή διάγνωση (αποδίδοντας προσοχή στη διαφορική διάγνωση) θα πρέπει να προσεγγίζεται κατά το δυνατό με πληρότητα και επάρκεια, αξιοποιώντας διάφορους δείκτες και σχετικά «εργαλεία» - κλίμακες βαθμολόγησης.

Η συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων τροπονίνης με τη σοβαρότητα της σήψης επιβεβαιώνεται τόσο με προηγούμενες μελέτες όσο και με την παρούσα, ενώ όσον αφορά τον δείκτη CRP να προκύπτει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά και να χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί πως η δυναμική του ευρύτερου πεδίου των βιοδεικτών και το γεγονός ότι χρήζει περαιτέρω ανάλυσης – διερεύνησης σχετίζεται όχι μόνο με τη σημασία των βιοδεικτών αλλά και με την

ενισχυμένη δυνατότητα συλλογής των απαιτούμενων στοιχείων - πληροφοριών για τη διενέργεια αντίστοιχων αναλύσεων, λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα της σχετικής πρόσβασης (ΜΕΘ) και της συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών.

Η δυναμική του πεδίου των βιοδεικτών ενισχύεται και από το γεγονός ότι σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που προηγήθηκε υφίστανται πλήθος βιοδεικτών που έχουν διερευνηθεί και συσχετιστεί με τη σήψη και με διάφορες σχετικές παραμέτρους. Ενδεικτικά αναφέρονται οι δείκτες mtDNA, BNP, NT-pro-BNP, miR-495, miRNA-497, ουρική κατεχολαμίνη, PCT, αναλογία CRP/Alb, PTX3 με τον κατάλογο να είναι ενδεικτικός και όχι εξαντλητικός.

Όπως παρατηρήθηκε υπήρξαν αρκετές σχετικές μελέτες ως προς την προγνωστική αξία βιοδεικτών σε παιδιά με σήψη, αλλά και σε ηλικιωμένους. Εκτός της ηλικίας, ο συσχετισμός της χρησιμότητας των βιοδεικτών με άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά των σηπτικών ασθενών αποτελεί ένα ακόμα πεδίο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ CRP ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΒΑΡΙΑ ΣΗΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι βιοδείκτες μπορούν να προσθέσουν ακρίβεια κάθε βακτηριακής παρουσίας και είναι χρήσιμοι για την παρακολούθηση της εξέλιξης της μολυσματικής διαδικασίας. Η απελευθέρωση τροπονίνης είναι συχνή κατά τη διάρκεια σοβαρής νόσου και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και διάρκεια νοσηλείας. Επίσης η CRP είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται ως απόκριση σε λοίμωξη ή / και φλεγμονή και χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικές δοκιμές για τη διάγνωση και τη διαχείριση ασθενών με σήψη.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού και τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας ορού σε βαριά σηπτικούς ασθενείς.

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 105 ασθενείς με σήψη που νοσηλεύτηκαν στην Α' παθολογική κλινική του Γ.Ν.Ε «Θριάσιο» κατά την περίοδο 15/01/18 - 15/10/2018. Η συλλογή των στοιχείων έγινε από τους φακέλους και τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS-22 και την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας t-test, anova και Pearson correlation. Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε σε $p \leq 0,5$.

Αποτελέσματα: Το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος, 61,5% ήταν γυναίκες και το 58,6% ήταν άνω των 76 ετών. Η εστία λοίμωξης στο 36,5% αφορούσε το ουροποιητικό σύστημα και στο 12,5% η έκβαση ήταν ο θάνατος. Παθολογικές τιμές κρεατινικής κινάσης (CK) είχε το 80,8%, τροπονίνης T υψηλής ευαισθησίας (hsCTNT) το 74,4%, κρεατινίνης (Cr) το 17,7% ενώ το σύνολο των ασθενών, 100% είχε παθολογικές τιμές CRP. Τα άτομα ηλικίας >των 76 ετών είχαν μεγαλύτερες τιμές qSOFA score, ($p < 0,001$). Τα άτομα που απεβίωσαν είχαν υψηλότερη βαθμολογία qSOFA ($p < 0,001$), υψηλότερες τιμές κρεατινικής κινάσης CK ($p = 0,001$), τροπονίνης T hscTNT ($p = 0,001$), κρεατινίνης Cr ($p = 0,04$), ενώ δε διέφεραν ως προς τα επίπεδα CRP. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΝΝ ήταν υψηλότερης βαρύτητας κατά qSOFA ($p = 0,001$), είχαν ψηλότερες τιμές κρεατινικής κινάσης CK ($p < 0,001$), τροπονίνης T ($p = 0,045$), κρεατινίνης Cr ($p < 0,001$) και μία οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη C-

αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP ($p=0,078$). Η βαρύτητα κατά qSOFA είχε μέτρια θετική συσχέτιση με την κρεατινική κινάση CK ($p=0,009$), την T hscTN ($p=0,004$), την Cr ($p=0,007$), με την ηλικία ($p<0,001$), και με την ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου, ($p<0,001$).

Συμπέρασμα: Η συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων τροπονίνης με τη σοβαρότητα της σήψης επιβεβαιώθηκε τόσο με άλλες σχετικές έρευνες όσο και με την παρούσα μελέτη, ενώ για τον δείκτη CRP να προκύπτει μια οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση που χρήζει περαιτέρω διερεύνηση.

COMPARISON OF PREDICTIVE VALUE OF CRP AND TROPONIN IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS

Abstract

Background: Biomarkers can add accuracy to any bacterial presence and are useful for monitoring the evolution of the infectious process. Troponin release is common during severe illness and is associated with increased morbidity, mortality, and length of stay in hospital. CRP is also a protein which is produced in response to infection and / or inflammation and is widely used in clinical trials to diagnose and manage patients with sepsis.

Purpose: The aim of the present study was to evaluate the prognostic value of serum C-reactive protein and serum high sensitivity troponin in patients with severe sepsis.

Methods: The sample consisted of 105 patients who were admitted due to infection to the 1st department of internal medicine of GNE Thriasio Hospital during the period 15/01/18 - 15/10/2018 . The data were collected from patients' medical files and laboratory test results. The statistical analysis was performed with the statistical package SPSS-22 and the application of the statistical test t-test, anova and Pearson correlation. The statistical significance was set at $p \leq 0.5$.

Results: Women accounted for 61,5% of the sample and moreover 58,6% of the patients were over the age of 76. The focus of infection in 36.5% concerned the urinary system and in 12.5% the outcome was death.

Abnormally high values of creatine kinase (CK) had observed in 80.8% of them, high sensitivity troponin T (hsCTNT) 74.4%, creatinine (Cr) 17.7% while all patients, 100% had abnormal CRP values. People aged over 76 years had higher qSOFA score values ($p < 0.001$). The patients who died had a higher qSOFA score ($p < 0.001$), higher values of creatine kinase CK ($p = 0.001$), troponin T hscTNT ($p = 0.001$), creatinine Cr ($p = 0.04$), but no difference in CRP levels. Furthermore, patients who suffered from chronic kidney disease performed greater Qsofa score ($p=0,001$) , had higher levels of serum creatine kinase CK ($p < 0.001$), troponin T ($p = 0.045$), creatinine Cr ($p < 0.001$) and a marginally statistically significant difference in C-reactive protein CRP ($p = 0.078$). Moreover the elevation of Qsofa score had a moderately positive

correlation with creatine kinase CK ($p = 0.009$), T hscTN ($p = 0.004$), Cr ($p = 0.007$), age ($p < 0.001$), and the presence of chronic kidney disease, ($p < 0.001$).

Conclusion : The association of elevated troponin levels with the severity of sepsis was confirmed by both relevant research and this study, with the correlation of the CRP index being marginally statistically significant and in need of further investigation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bishal Gyawali, Karan Ramakrishna, Amit S Dhamoon. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Med . 2019; 7
2. Kaukonen K, 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(13): 1308–1316
3. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009; 125(1): 83–101.
4. Gül F, Arslantaş MK, Cinel I, et al. Changing definitions of sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45(3): 129–138
5. Singer, M. *et al.* (2016) 'The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 801–810
6. Κωτσάκη, Α. (2019) 'ΣΗΨΗ 2018: ΝΕΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ'. Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων.
7. Ποντίκης, Κ. (2015) 'ΣΗΨΗ', in. Available at: <https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5946/1/KEF.7.pdf>.(πρόσβαση 06/2020)
8. Μασγάλα, Α. Κ. (2013) 'Σήψη και Σηπτικό Σύνδρομο'. Κωνσταντοπούλειο. Available at: <http://www.konstantopouleio.gr/images/files/enl/ekpaideutiko/sipsi.pdf>(πρόσβαση 06/2020)
9. Peach, B. C. (2017) 'Implications of the new sepsis definition on research and practice', *Journal of Critical Care*. W.B. Saunders, pp. 259–262.
10. Sartelli, M. *et al.* (2018) '2018 WSES/SIS-E consensus conference: Recommendations for the management of skin and soft-tissue infections', *World Journal of Emergency Surgery*. BioMed Central Ltd., pp. 1–24
11. WHO (2020b) WHO calls for global action on sepsis - cause of 1 in 5 deaths worldwide. Available at: <https://www.who.int/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide> (Accessed: 4 November 2020).

12. Angus, D. C. . Linde-Zwirble W. T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J, Pinsky MR, (2001) 'Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care', Critical Care Medicine. Lippincott Williams and Wilkins, 29(7), pp. 1303–1310
13. Lagu, T. et al. (2012) 'Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007', Critical Care Medicine. Crit Care Med, 40(3), pp. 754–761.
14. Angus, D. C. and van der Poll, T. (2013) 'Severe Sepsis and Septic Shock', New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 369(9), pp. 840–851
15. Adhikari, N. K. J. et al. (2010) 'Critical care and the global burden of critical illness in adults', The Lancet. Lancet, pp. 1339–1346
16. WHO (2020a) GLOBAL REPORT ON THE EPIDEMIOLOGY AND BURDEN OF SEPSIS Current evidence, identifying gaps and future directions!
17. Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης (2017) Ενημερωτικό Δελτίο για τη Σήψη.
18. Αγγελοπούλου, Α. (2017) Κάθε χρόνο 120.000 ασθενείς προσβάλλονται από σήψη στην Ελλάδα. Available at: <https://www.naftemporiki.gr/story/1300154/kathe-xrono-120000-astheneis-prosballontai-apo-sipsi-stin-ellada> (Accessed: 5 November 2020).
19. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, Ε. Ι. (2014) 'Σηπτικό Σύνδρομο'. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. Available at: <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED832/ΣΗΨΗ-ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ->
20. Koupetori, M. et al. (2014) 'Bloodstream infections and sepsis in Greece: Over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome', BMC Infectious Diseases, 14(1), pp. 1–10.
21. Balk, R. A. (2000) 'Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock', Critical Care Clinics. W.B. Saunders, 16(2), pp. 337–352

22. MDCALC (2020) qSOFA (Quick SOFA) Score for Sepsis - MDCalc. Available at: <https://www.mdcalc.com/qsofa-quick-sofa-score-sepsis#pearls-pitfalls> (Accessed: 3 November 2020).
23. Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης (2020) SOFA calculator. Available at: <http://www.sepsisonline.org/Sofa> (Accessed: 7 November 2020)
24. Karakike, E. et al. (2019) 'The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: Analysis through a derivation and a validation cohort', *Critical Care*. *Critical Care*, 23(1), pp. 1–8.
25. Akinosoglou, K. et al. (2018) 'How well does qSOFA correspond to underlying systemic inflammatory response?', *Cytokine*. Academic Press, 110, pp. 288–290.
26. Giamarellos-Bourboulis, E. J. et al. (2016) 'Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins', *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier Ltd, 22(6), pp. 499–506.
27. Reinhart.K, Bauer.M, Riedemann N.C, and Hartog C. S. , "New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 25, no. 4, pp. 609–634, 2012.
28. Vincent J. L. , Sakr .Y, Sprung et al C. L., "Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study," *Critical Care Medicine*, vol. 34, no. 2, pp. 344–353, 2006
29. Jones G. R. and Lowes J. A., "The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis," *Monthly Journal of the Association of Physicians*, vol. 89, no. 7, pp. 515–522, 1996
30. Faix. J, "Biomarkers of sepsis," *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, vol. 50, no. 1, pp. 23–36, 2013.
31. Samraj. R.S, Zingarelli. B, and Wong H.R, "Role of biomarkers in sepsis care," *Shock*, vol. 40, no. 5, pp. 358–365, 2013.
32. Pierrakos Cand Vincent J. L., "Sepsis biomarkers: a review," *Critical Care*, vol. 14, no. 1, article R15, 2010.

33. Karzai W., Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, and Reinhart K, "Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections," *Infection*, vol. 25, no. 6, pp. 329–334, 1997.
34. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al., "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock," *New England Journal of Medicine*, vol. 345, no. 19, pp. 1368–1377, 2001
35. Jaye D.L and Waites K.B, "Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 16, no. 8, pp. 735–747, 1997
36. Hofer N, Zacharias E, Müller W, and Resch B, "An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks," *Neonatology*, vol. 102, no. 1, pp. 25–36, 2012.
37. Hussain N. Elevated Cardiac Troponins in Setting of Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Septic Shock Volume 2013 |Article ID 723435
38. Guest T, Ramanathan A.V, Tuteur P.G, Schechtman K.B, Ladenson J.H, and Jaffe A.S, "Myocardial cell injury in septic shock," *Critical Care Medicine*, vol. 27, pp. 1775–1780, 1999
39. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R, "Myocardial cell injury in septic shock," *Journal of the American Medical Association*, vol. 273, pp. 1945–1949, 1999.
40. Ammann P, Fehr T, Minder E, Günter C, and Bertel O, "Elevation of troponin I in sepsis and septic shock," *Intensive Care Medicine*, vol. 27, no. 6, pp. 965–969, 2001
41. Favory R and Neviere R, "Bench-to-bedside review: significance and interpretation of elevated troponin in septic patients," *Critical Care*, vol. 10, no. 4, article 224, 2006
42. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P, "Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides," *Chest*, vol. 129, no. 5, pp. 1349–1366, 2006
43. Cunnion R.E, Schaer G.L, Parker MM, "The coronary circulation in human septic shock," *Circulation*, vol. 73, no. 4, pp. 637–644, 1986
44. Dhainaut J.F,. Huyghebaert M.F, Monsallier J.F et al., "Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids,

- glucose, and ketones in patients with septic shock,” *Circulation*, vol. 75, no. 3, pp. 533–541, 1987
45. Lush C.W and Kvietys P. R., “Microvascular dysfunction in sepsis,” *Microcirculation*, vol. 7, no. 2, pp. 83–101, 2000.
 46. Chagnon F, Metz C. N. , Bucala R, and Lesur O, “Endotoxin-induced myocardial dysfunction: effects of macrophage migration inhibitory factor neutralization,” *Circulation Research*, vol. 96, no. 10, pp. 1095–1102, 2005
 47. Chagnon F., Bentourkia M, Lecomte R, Lessard M, Lesur O, “Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation,” *Critical Care Medicine*, vol. 34, no. 1, pp. 127–133, 2006
 48. Levy R. J. , Piel D. A. , Acton P.D et al., “Evidence of myocardial hibernation in the septic heart,” *Critical Care Medicine*, vol. 33, no. 12, pp. 2752–2756, 2005.
 49. Ostermann M,* Ayis, S† Tuddenham E, Lo J Lei K, Smith J, Sanderson B, Moran C, Collinson P, Peacock J, Rhodes Treacher D. “Cardiac Troponin Release is Associated with Biomarkers of Inflammation and Ventricular Dilatation During Critical Illness”. *Shock*. 2017 Jun; 47(6): 702–708 .Published online 2017
 50. Lim W, Cook DJ, Griffith LE, Crowther MA, Devereux PJ. Elevated cardiac troponin levels in critically ill patients: prevalence, incidence, and outcomes. *Am J Crit Care* 2006; 15 3:280–288
 51. . Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponin in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013
 52. Hamilton MA, Toner A, Cecconi M. Troponin in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78 9:1039–1045.
 53. Klein Gunnewiek JM, van de Leur JJ. Elevated troponin T concentrations in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003; 29 12:2317–2322.
 54. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995
 55. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, Minder EI, Rickli H, Fehr T. Troponin as a risk factor for

- mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 11:2004–2009.
56. Stein R, Gupta B, Agarwal S, Golub J, Bhutani D, Rosman A, Eng C. Prognostic implications of normal (<0.10ng/ml) and borderline (0.10 to 1.49ng/ml) troponin elevation levels in critically ill patients without acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008
 57. Wu TT, Yuan A, Chen CY, Chen WJ, Luh KT, Kuo SH, Lin FY, Yang PC. Cardiac troponin I levels are a risk factor for mortality and multiple organ failure in noncardiac critically ill patients and have an additive effect to the APACHE II score in outcome prediction. *Shock* 2004; 22 2:95–101
 58. Relos RP, Hasinoff IK, Beilman GJ. Moderately elevated serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003; 31 11:2598–2603.
 59. Ostermann M, Lo J, Toolan M, Tuddenham E, Sanderson B, Lei K, Smith J, Griffiths A, Webb I, Coutts J, et al. A prospective study of the impact of serial troponin measurements on the diagnosis of myocardial infarction and hospital and 6-month mortality in patients admitted to ICU with non-cardiac diagnoses. *Crit Care* 2014; 18 2:R62
 60. Ahmed AN, Blonde K, Hackam D, Iansavichene A, Mrkobrada M. Prognostic significance of elevated troponin in non-cardiac hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2014; 46:653–663.
 61. Audimoolam VK, McPhail MJ, Sherwood R, Willars C, Bernal W, Wendon JA. Elevated troponin I and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care* 2012; 16 6:R228
 62. Lim W, Whitlock R, Khera V, Devereaux PJ, Tkaczyk A, Heels-Ansdell D, Jacka M, Cook D. Etiology of troponin elevation in critically ill patients. *J Crit Care* 2010; 25 2:322–328.
 63. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart & Lung* 2015; 44:75–81

64. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Amman P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006; 129:1349–1366
65. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Jefeve G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, Villemant D, Carli A, Raichvarg D. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75:533–541.
66. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996;
67. Altmann DR, Korte W, Maeder MT, Fehr T, Haager P, Rickli H, Kleger GR, Rodriguez R, Ammann P. Elevated cardiac troponin I in sepsis and septic shock: no evidence for thrombus associated myocardial necrosis. *PLoS One* 2010
68. Pradhan S, Ghimire A, Bhattarai B, Khanal B, Pokhare K , Lamsal K, Koirala S. " The role of C-reactive protein as a diagnostic predictor of sepsis in a multidisciplinary Intensive Care Unit of a tertiary care center in Nepal " *Indian J Crit Care Med.* 2016 Jul; 20(7): 417–420.
69. Pepys M. , Hirschfield G." C-reactive protein: a critical update". *J Clin Invest.* 2003 Jun 15; 111(12): 1805–1812
70. Kang, E. W. et al. (2009) 'Prognostic value of elevated cardiac troponin i in ESRD patients with sepsis', *Nephrology Dialysis Transplantation.* Oxford Academic, 24(5), pp. 1568–1573.
71. Chaykovska, L., Tsuprykov, O. and Hoher, B. (2011) 'Biomarkers for the prediction of mortality and morbidity in patients with renal replacement therapy.', *Clinical laboratory.* Clin Lab, 57(7–8), pp. 455–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21888009> (Accessed: 27 June 2020)
72. Jefferies, H. J. et al. (2014) 'Circulating endotoxaemia and frequent haemodialysis schedules', *Nephron - Clinical Practice.* S. Karger AG, 128(1–2), pp. 141–146.
73. Xu, X. et al. (2020) 'Protective effects of astragalus polysaccharide nanoparticles on septic cardiac dysfunction through inhibition of

- TLR4/NF- κ B signaling pathway', *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier B.V., 153, pp. 977–985
74. McRae, M. P. et al. (2020) 'Clinical decision support tool and rapid point-of-care platform for determining disease severity in patients with COVID-19', *Lab on a Chip*. Royal Society of Chemistry (RSC), 20(12)
 75. Guo, H. et al. (2019) 'MicroRNA-495 serves as a diagnostic biomarker in patients with sepsis and regulates sepsis-induced inflammation and cardiac dysfunction', *European Journal of Medical Research*. BioMed Central Ltd.,
 76. Zhang, Y. et al. (2019) 'Correlations of changes in brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac troponin i (cTnI) with levels of C-reactive protein (CRP) and TNF- α in pediatric patients with sepsis', *Medical Science Monitor*. International Scientific Information, Inc., 25, pp. 2561–2566
 77. Kafkas, N. et al. (2008) 'Procalcitonin in acute myocardial infarction', *Acute Cardiac Care*. *Acute Card Care*, 10(1), pp. 30–36.
 78. Cheng, H. et al. (2015) 'N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study', *Journal of Critical Care*. W.B. Saunders, 30(3), pp. 654.e9-654.e14
 79. Bin, Y. et al. (2019) 'Clinical investigation on the risk factors for prognosis in patients with septic shock', *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. Heilongjiang Institute of Science and Technology Information, 31(9), pp. 1078–1082
 80. Yucel, T. et al. (2008) 'The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I and C-reactive protein in patients with sepsis.', *Experimental and clinical cardiology*. *Exp Clin Cardiol*, 13(4), pp. 183–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19343164> (Accessed: 27 June 2020)
 81. Huang, J., Zhou, Y. and Liu, H. (2018) 'Construction of death early-warning model for patients with septic myocardial depression: a retrospective analysis of 129 patients', *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. Heilongjiang Institute of Science and Technology Information, 30(5), pp. 461–465

82. Vallabhajosyula, S. et al. (2017) 'Role of Admission Troponin-T and Serial Troponin-T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis

