



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»

Επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης (creatine phosphokinase-CK) σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σήψη. Συσχέτιση με την αιτία της σήψης και την έκβαση των ασθενών.

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:ΣΚΟΥΡΑ ΕΡΗΝΗ
ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ:20170081

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Στις κόρες μου, για την ανεξάντλητη αγάπη και συμπαράστασή τους, παρά τις ατελείωτες ώρες απουσίας μου λόγω εργασίας.

Στον Παναγιώτη, για την ατελείωτη υπομονή και υποστήριξή του. Του οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την παρουσία του, την ανοχή του, την ενθάρρυνση και την πίστη του σε μένα.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών κ. Θεόδωρο Ξάνθο για την σοφή καθοδήγηση και την ενθάρρυνση για την πραγματοποίηση της Διπλωματικής μου εργασίας. Ευχαριστώ την καθηγήτρια Κα Ιακωβίδου Νικολέτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετάσχω στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών και να ασχοληθώ με την μελέτη και την έρευνα στον τομέα της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, καθώς επίσης την επιβλέπουσα μου κα Μπάκα Σταυρούλα και το μέλος της τριμελούς επιτροπής κα Ηλιοδρομίτη Ζωή.

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας καθοριστική ήταν η συμβολή της κ. Ιωάννας Τέσση, η οποία μου παρείχε όλο το απαραίτητο υλικό και την υποστήριξη που χρειαζόμουν και για τούτο την ευχαριστώ θερμά.

Πολύτιμοι συνεργάτες σε αυτή μου την προσπάθεια ήταν ο κ. Αθανάσιος Χαλκιάς, ο οποίος βοήθησε στο σχεδιασμό της έρευνας και ο κ. Αντώνης Γαλανός, υπεύθυνος για την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ θερμά τη διευθύντρια της Α' Παθολογικής κλινικής του Γ.Ν. Ελευσίνας 'Θριάσιο' κα Συμπάρδη Στυλιανή για την προθυμία της να συμβάλει τόσο στην ανεύρεση του θέματος για την κλινική μελέτη, όσο και στην πραγματοποίηση της ερευνητικής μου εργασίας, παρέχοντάς μου τις κατάλληλες συνθήκες και εξασφαλίζοντας τάχιστα την απαραίτητη έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου. Επιπλέον, θα ήθελα εκφράσω την ευγνωμοσύνη και τις ευχαριστίες μου στη Λάμπρου Θωμαή (ειδικευόμενη της Α' Παθολογικής Κλινικής), η οποία ήταν συνοδοιπόρος μου σε αυτό το Μεταπτυχιακό, βοηθώντας, εν μέσω δύσκολων συνθηκών και εφημεριών, στη συλλογή δεδομένων. Την ευχαριστώ για την φιλία της, την επιμονή, την προτροπή και τη συμπαράστασή της.

Τέλος, ευγνωμονώ και ευχαριστώ τον κ. Εκμεκτζόγλου για την πάντα ορθή και σοφή καθοδήγησή του, την υπομονή του και τον πολύτιμο χρόνο, τον οποίο αφιέρωσε στο έργο αυτό. Η υποστήριξή του, η διαλλακτικότητά του και οι εύστοχες πάντα παρατηρήσεις του, συνέθεσαν τις απαραίτητες συνθήκες για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

CPK	φωσφοκινάση κρεατίνης -Creatine phosphokinase ή
CK	κινάση κρεατίνης -Creatine kinase
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
QuickSOFA (qSOFA)	quick Sequential Organ Failure Assessment
SCCM	Society of Critical Care Medicine
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ACCP	American College of Chest Physicians
ATS	American Thoracic Society
MAP	Mean Arterial Pressure
GCS	Glasgow Coma Scale
RBC	Red Blood Cells
WBC	White Blood Cells
PLTs	Platelets
RR	Respiratory Rate
BP	Blood Pressure
SBP	Systolic Blood Pressure
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
CNS	Central Nervous System
IL	Interleukin
TNF	Tumor Necrosis Factor
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
ΔΕΠ	Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη
Crit Care Med	Critical Care Medicine
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ONB	Οξεία Νεφρική Βλάβη
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
MTN	Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
Ca	Carcinoma
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
HIV	Human Immunodeficiency Virus
MDR	Multidrug-Resistant
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
PCR	Polymerase Chain Reaction
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
MODS	Multi Organ Dysfunction Syndrome
EF	Ejection Fraction
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΑΝΣ	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
CVP	Central Venous Pressure

PCT	Procalcitonin
DVT	Deep Vein Thrombosis
SvO2	Mixed Venous Oxygen Saturation
ScvO2	Central Venous Oxygen Saturation
PaO2	Partial Pressure of Arterial Oxygen
PaCO2	Partial Pressure of Carbon Dioxide in Arterial Blood
FiO2	Fraction of Inspired Oxygen
SpO2	Peripheral Capillary Oxygen Saturation
PPIs	Proton-Pump Inhibitors
Hb	Hemoglobin
SD	Standard Deviation
AKI	Acute Kidney Injury
UTI	Urinary Tract Infection
GFR	Glomerular Filtration Rate
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
NK	Natural Killer cells
CRT	Capillary Refill Time
V/Q	Ventilation/Perfusion
INR	International Normalized Ratio
ΤΕΠ	Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτίες της Αμερικής
CKD	Chronic kidney disease

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1. Εισαγωγή.....	9
2. Κρεατινική φωσφοκινάση ή κινάση της κρεατίνης (CPK ή CK).....	10
2.1. CPK και Παθοφυσιολογία	10
2.2. Κλινική σημασία CPK.....	11
2.3. Ραβδομύλυση	14
3. Σήψη.....	17
3.1. Ορισμός σήψης.....	17
3.1.1. Παλαιότεροι ορισμοί (Sepsis-1, Sepsis-2)	17
3.1.2. Νεότεροι ορισμοί σήψης	21
3.2. Σήψη και επιδημιολογικά δεδομένα.....	25
3.3. Παθογόνα και σήψη.....	32
3.4. Σήψη και εστία λοίμωξης	35
3.5. Λοιμώξεις και αυξημένη CPK.....	40
3.5.1. CPK και ιογενείς λοιμώξεις	40
3.5.2. Λοιμώδης πυογενής μυοσίτιδα	43
3.5.3. Απόστημα ψοΐτη	43
3.5.4. Βακτηριακή μυοσίτιδα	44
3.5.5. Ραβδομύλυση και λοιμώξεις	47
3.6. Θεραπεία	50
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	60
Τίτλος	61
1. Εισαγωγή.....	61
2. Σκοπός της μελέτης	62
3. Ασθενείς και Μεθοδολογία	62
4. Στατιστική ανάλυση	64
5. Αποτελέσματα	66
6. Συζήτηση.....	75
7. Συμπεράσματα	80
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	82
Abstract	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	84

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η σήψη αναγνωρίζεται ως σύνδρομο, το οποίο διαμορφώνεται και εκφράζεται μέσω της διαταραγμένης ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή στη λοίμωξη και εκδηλώνεται με την πρώιμη και επιβλαβή εγκατάσταση της δυσλειτουργίας των οργάνων. Η σήψη αποτελεί μια απειλητική, δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση με υψηλή επίπτωση και αυξημένη θνητότητα. Η αυξανόμενη επίπτωση της σήψης και η αντιμετώπιση των όψιμων επιπλοκών της επάγουν σημαντική κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τη σπουδαιότητα της έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης¹⁻³

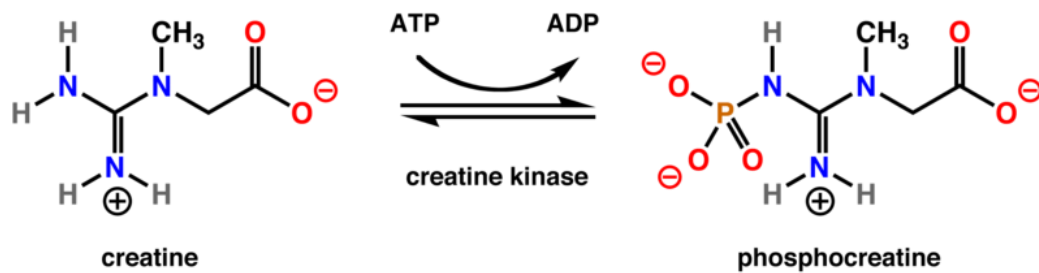
Η ανάδειξη προγνωστικών βιοδεικτών και αντικειμενικών διαγνωστικών κριτηρίων αποτελεί αντικείμενο πληθώρας ερευνητικών προσπαθειών στο πεδίο της σήψης, με απώτερο σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και τη μείωση της θνητότητας. Οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη συχνά εμφανίζουν αύξηση των μυϊκών ενζύμων και κυρίως της CK (creatine phosphokinase).⁴⁻¹³ Τα δημοσιευμένα δεδομένα για την επίπτωση της ραβδομύωσης σε βακτηριακή σήψη αφορούν, κυρίως, περιγραφές περιστατικών ενώ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς η συσχέτιση της αυξημένης κρεατινικής φωσφοκινάσης με την έκβαση των ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η κρεατινική φωσφοκινάση αποτελεί ένα είδος δείκτη μεταβολικής δυσλειτουργίας και ότι η αύξηση της σχετίζεται, συχνά, με επιπλοκές της σήψης, όπως νεφρική ανεπάρκεια, καταπληξία, οξέωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αναμένουμε από την παρούσα μελέτη να αναδείξουμε ότι μπορεί να συσχετιστεί με την έκβαση και θνητότητα σηπτικών ασθενών. Επιπλέον, στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες, ραβδομύωση, συχνά, παρατηρείται σε gram-θετικές μικροβιαμίες, καθώς και σε λοιμώξεις, κατά κύριο λόγο, μαλακών μορίων.¹⁴⁻⁴⁵ Στη παρούσα μελέτη, διερευνήσαμε την συσχέτιση της κρεατινικής φωσφοκινάσης τόσο με την εστία της λοίμωξης όσο και με συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς για την επιβεβαίωση ή μη των παραπάνω παρατηρήσεων.

2. Κρεατινική φωσφοκινάση ή κινάση της κρεατίνης (CPK ή CK)

Η φωσφοκινάση κρεατίνης (Creatine phosphokinase - CPK) ή κινάση κρεατίνης (Creatine kinase - CK) είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για την αντιστρεπτή μετακίνηση φωσφορικής ρίζας μεταξύ κρεατίνης και τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP).⁴ Η κρεατίνη είναι ένα αμινοξύ το οποίο είτε λαμβάνεται εξωγενώς με την τροφή, είτε συντίθεται στο ήπαρ από άλλα αμινοξέα και, στη συνέχεια, εναποτίθεται στους μύες, οι οποίοι περιέχουν πάνω από το 90-98% της συνολικής ποσότητας κρεατίνης του σώματος. Οι σκελετικοί μύες περιέχουν 400 mg κρεατίνης ανά 100 gr μύος, το περισσότερο από το οποίο είναι υπό μορφή φωσφοκρεατίνης. Ένα σταθερό ποσοστό της κρεατίνης (1,5%-2%) μετατρέπεται καθημερινά σε κρεατινίνη (ανυδρίτης της κρεατίνης) με μη ενζυμικό μηχανισμό. Το περιεχόμενο των μυών σε κρεατινίνη είναι μικρό και η ποσότητα που παράγεται και εκκρίνεται στα ούρα καθημερινά είναι 20-30 mg/kg βάρους σώματος στους άνδρες και 10-25 mg/kg βάρους σώματος στις γυναίκες.⁴⁻⁶

2.1. CPK και Παθοφυσιολογία

Διακρίνονται τέσσερα βασικά ισoenζυμα της CPK, με τα δύο να βρίσκονται στο κυτοσόλιο και δύο στα μιτοχόνδρια. Τα ισoenζυμα του κυτοσολίου είναι μυϊκού τύπου (M chain) και εγκεφαλικού τύπου (B chain), ενώ μπορούν να παράγουν το ετεροδιμερές CK-MB ή τα ομοδιμερή CK-MM και CK-BB. Το ετεροδιμερές CK-MB ανιχνεύεται, κυρίως, στον καρδιακό μυ, το CK-MM αφορά στους γραμμωτούς μύες, ενώ το CK-BB βρίσκεται στους λείους μύες και στους περισσότερους μη μυϊκούς ιστούς (όπως ο εγκέφαλος). Το μιτοχονδριακό ισoenζυμα είναι το οκταμερές Mi-CK στον εγκέφαλο και το διμερές Mi-CK στους μύες. Το CK-MB υποδιαιρείται, περαιτέρω, σε δύο υπότυπους, CK-MB1 και CK-MB2 κατά την κυκλοφορία του στο αίμα.⁴⁻⁷ Η CPK ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους σκελετικούς μύες και το μυοκάρδιο και σε μικρότερες ποσότητες στον εγκέφαλο και τις λείες μυϊκές ίνες, ενώ απουσιάζει από το ήπαρ. Η CPK έχει σαν προορισμό της τη μεταφορά φωσφόρου από την φωσφοκρεατίνη στην διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), για να σχηματίσει την ATP κατά την αντίδραση (Εικόνα1):



Εικόνα 1: Αντίδραση μεταφοράς φωσφόρου από την φωσφοκρεατίνη στην διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και ανασύσταση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP)/ ADP + φωσφοκρεατίνη → ATP + κρεατίνη

Η αντίδραση αυτή είναι πολύ σημαντική για την συνεχή αναγέννηση του ATP, το οποίο αποτελεί την άμεση πηγή ενέργειας για την μυϊκή συστολή. Η ATP αποτελεί την άμεση πηγή ενέργειας για τη μυϊκή σύσπαση και βρίσκεται σε περιορισμένα αποθέματα στις μυϊκές ίνες. Το μόριο της ATP αποτελείται από αδενίνη και το σάκχαρο ριβόζη - η ένωση των οποίων δημιουργεί την αδενοσίνη - και τρεις φωσφορικές ομάδες (φωσφορυλομάδες) PO_3^{2-} , που έχουν προσκολληθεί και ενωθεί με δεσμούς υψηλής ενέργειας και η υδρόλυση τους έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενέργειας.⁶⁻⁸

Όταν ο μυς εργάζεται σκληρά και απαιτείται μεγαλύτερο κόστος ενέργειας, τότε τα αποθέματα της ATP αναπληρώνονται από τρεις, κυρίως, πηγές, την φωσφοκρεατίνη, το γλυκογόνο και την λειτουργία της κυτταρικής αναπνοής. Η φωσφοκρεατίνη αποτελεί ενεργειακή εφεδρεία ή αποθήκη ενέργειας για τους μύες, αφού μπορεί γρήγορα να χρησιμοποιηθεί για την αναγέννηση της ATP. Η αναπλήρωση της ATP από τη φωσφοκρεατίνη γίνεται με τη βοήθεια της CK.¹⁻⁴

2.2. Κλινική σημασία CPK

Η CPK αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη μυϊκής βλάβης, αφού απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο και φθάνει στο ανώτερο επίπεδο μέσα σε 24 ώρες από την μυϊκή βλάβη. Η CPK παραμένει στην κυκλοφορία σε υψηλά επίπεδα για ημέρες, λόγω του χαμηλού ρυθμού κάθαρσης ενώ τα επίμονα υψηλά επίπεδα υποδηλώνουν συνέχιση της μυϊκής βλάβης.^{2-4,6}

Η συγκέντρωσή της στον ορό εξαρτάται από το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, τη μυϊκή μάζα και τη φυσική δραστηριότητα. Αύξηση της CPK (ως και δεκαπλάσια την φυσιολογικής τιμής)

παρατηρείται στα νεογέννητα, ενώ τα αγόρια έχουν ελαφρά ψηλότερη τιμή από τους ενήλικες και οι ενήλικες ψηλότερη από άτομα της τρίτης ηλικίας.⁶⁻⁸

Τιμές αναφοράς⁷⁻⁸:

Άνδρες: 24-195 U/L

Γυναίκες: 24-170 U/L

Η σκληρή και παρατεταμένη άσκηση αυξάνει τα επίπεδα της CPK και η αύξηση εξαρτάται από το φύλο, τη φυλή, τη φυσική κατάσταση και προετοιμασία του αθλητή, δεδομένου ότι οι καλά προπονημένοι αθλητές παρουσιάζουν μικρότερες αυξήσεις. Ιδιαίτερα σημαντική για την αύξηση της CPK είναι η διάρκεια της άσκησης. Οι μαραθωνοδρόμοι και οι τριαθλητές παρουσιάζουν τιμές μέχρι και 50 φορές ψηλότερες της φυσιολογικής. Επίσης, σημαντικός είναι και ο τύπος της άσκησης αφού έχει παρατηρηθεί ότι σε αθλήματα, όπως η κολύμβηση, προκαλείται μικρή μόνο αύξηση της CPK σε αντίθεση με τον μαραθώνιο και το ποδόσφαιρο που προκαλούνται μεγάλες αυξήσεις.³ Σημαντική είναι και η χρονική στιγμή της εξέτασης αίματος, αφού η τιμή της CPK αρχίζει να αυξάνεται μερικές ώρες μετά την άσκηση, φθάνει στη μεγαλύτερη τιμή της 1 ως 4 ημέρες μετά την άσκηση και επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 3 με 8 ημέρες. Μόνιμη αύξηση της CPK προκαλείται μετά από συχνή προπόνηση ή αγώνα, ειδικά με ασκήσεις που περιλαμβάνουν βάρη ή αντιστάσεις. Οι αθλητές που παρουσιάζουν αυξημένη CPK θα είναι καλό να απέχουν από άσκηση για 7 ως 10 ημέρες εάν πρόκειται να επαναλάβουν τη μέτρηση της CPK.

Κλινικά, η αύξηση της τιμής της CK ορού αίματος είναι δείκτης καταστροφής ιστών πλούσιων στο ένζυμο όπως σε έμφραγμα μυοκαρδίου, ραβδομύλωση, καθώς σε πληθώρα άλλων καταστάσεων μεταξύ των οποίων οι λοιμώξεις (Πίνακας 1)¹⁻⁸.

Η CPK, αρχικά, χρησιμοποιήθηκε ως εργαστηριακός δείκτης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM). Η αύξηση της κρεατινικής κινάσης ξεκινάει μέσα σε 12 ώρες από την έναρξη της συμπτωματολογίας του OEM, με μέγιστη τιμή στις 24 με 36 ώρες και επιστροφή σε φυσιολογικά πλαίσια μετά από 48 με 72 ώρες. Το ισοένζυμο CK-MB έχει χρησιμοποιηθεί ως πιο ειδικό σε μυοκαρδιακή βλάβη, ωστόσο αυξάνεται και σε άλλες περιπτώσεις, όπως μυϊκή καταπόνηση, καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες. Αν και στην καθημέρα κλινική πράξη η CK-MB έχει αντικατασταθεί από την τροπονίνη, υπάρχει δυνατότητα προσδιορισμού το ισομερών CK-MB2 και

CK –MB1. Αναλογία CKMB2 / CKMB1 μεγαλύτερη από 1,7 συνηγορεί υπέρ οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.^{4,9-10}

Πίνακας 1: Πιθανές ερμηνείες παθολογικών τιμών

<i>Αυξημένες τιμές της CPK ανευρίσκονται σε:</i>	<i>Μειωμένες τιμές της CPK ανευρίσκονται σε:</i>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Αιμολυμένα δείγματα (πχ κακή αιμοληψία). ○ Νεογνά. ○ Εγκυμοσύνη (τελευταίες εβδομάδες). ○ Παθήσεις γραμμωτών μυών: ○ Νέκρωση ή οξεία ατροφία μυών. ○ Εκτεταμένοι μώλωπες. ○ Βαριά μυοκαρδίτιδα. ○ Βαριά ή παρατεταμένη άσκηση. ○ Μυοπάθεια αλκοολικών, τρομώδες παραλήρημα. ○ Προϊούσα μυϊκή δυστροφία. ○ Μετεγχειρητικά. ○ Δερματομυοσίτιδα. ○ Μυϊκές κράμπες. ○ Επιληπτικές κρίσεις. ○ Ραβδομύλυση. ○ Ενδομυϊκές ενέσεις. ○ Τραυματικές βλάβες (σταδιακή αύξηση της CPK συνήθως μικρότερη από πενταπλάσια της φυσιολογικής τιμής). ○ Εγκαύματα. ○ Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου: η αύξηση αρχίζει 2-4 ώρες μετά το έμφραγμα δηλαδή πριν την αύξηση της AST και της LDH. Φτάνει στο μέγιστο σε 18-24 ώρες και επανέρχεται στο φυσιολογικό σε 3 ημέρες περίπου. ○ Απινίδωση, καρδιοχειρουργική επέμβαση. ○ Εκτεταμένο έμφρακτο εγκεφάλου. ○ Υποθυρεοειδισμός, μεγαλακρία. ○ Υποκαλιαιμία. ○ Οξείες ψυχωσικές αντιδράσεις. ○ Ορισμένα εγκεφαλικά επεισόδια και κακώσεις της κεφαλής. ○ Φάρμακα και χημικές ουσίες {χλωροπρομαζίνη, αναισθητικά, στατίνες (για την υπερλιπιδαιμία), δηλητηρίαση από βαρβιτουρικά, διοξειδίο του άνθρακα, εθιστικά ναρκωτικά, βενζόλιο}. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Νόσο του Addison. ○ Ανεπάρκεια της πρόσθιας υπόφυσης. ○ Νοσήματα του συνδετικού ιστού. ○ Πρόωρο τοκετό. ○ Ηπατική νόσο. ○ Χαμηλή μυϊκή μάζα. ○ Μεταστατική νεοπλασία.

CPK : Creatine phosphokinase, AST: Aspartate transaminase, LDH: Lactate Dehydrogenase

2.3. Ραβδομύλυση

Η ραβδομύλυση είναι ένα σύνδρομο που οφείλεται σε οξεία νέκρωση των σκελετικών μυών. Η παθοφυσιολογία της ραβδομύλυσης ξεκινά από τον τραυματισμό της κυτταρικής μεμβράνης ή/και τη μειωμένη παραγωγή ενέργειας. Και οι δύο αυτές καταστάσεις οδηγούν σε αύξηση του ενδοκυττάριου ιονισμένου ασβεστίου, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του μυϊκού κυττάρου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η απελευθέρωση στην κυκλοφορία των ενδοκυττάρων συστατικών: ένζυμα (CPK, γαλακτική δεϋδρογενάση, ασπαρτική τρανσαμινάση, αλδολάση), πρωτεΐνες (μυοσφαιρίνη), παράγωγα πουρίνης (ουρικό οξύ) και ηλεκτρολύτες (κάλιο, ασβέστιο, φώσφορος). Οι σκελετικοί μύες των άκρων είναι περισσότερο ευάλωτοι στον τραυματισμό και στην υποξία λόγω της περιφερικής τους θέσης.¹¹⁻¹⁴

Κλινικά, η κλασική τριάδα της ραβδομύλυσης περιλαμβάνει μυαλγίες, μυϊκή αδυναμία και υπέρχρωση ούρων, αν και μπορεί να μην εμφανίζονται πάντα όλα τα παραπάνω συμπτώματα. Οι μύες που συμμετέχουν, συνήθως, είναι αυτοί των κάτω άκρων και της οσφύος. Ο ασθενής μπορεί να αναφέρει αδυναμία, άλγος, αίσθημα βάρους ή τάσης, ιδιαίτερα στους μύς των κάτω άκρων, αλλά τα συμπτώματα αυτά δεν είναι ειδικά. Η κλινική εικόνα συμπληρώνεται από συμπτώματα και σημεία που οφείλονται στο υποκείμενο αίτιο. Η αφυδάτωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, εμέτους, καρδιακές αρρυθμίες και διαταραχές του επιπέδου εγρήγορσης/συνείδησης.^{11,17-18}

Η κυριότερη επιπλοκή της ραβδομύλυσης είναι η οξεία νεφρική βλάβη. Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης είναι α) η καθίζηση της μυοσφαιρίνης στα νεφρικά σωληνάκια, β) η αγγειοσύσπαση των νεφρικών αρτηριών λόγω μείωσης του εξωκυττάριου όγκου και γ) η παραγωγή ελεύθερων ριζών. Η μυοσφαιρίνη καθιζάνει σε αυξημένες συγκεντρώσεις, ειδικά όταν συνυπάρχει υποογκαιμία. Σε τιμές pH <5,6 η μυοσφαιρίνη διασπάται, δίνοντας αιμοσιδηρίνη, με αποτέλεσμα παραγωγή ελεύθερων ριζών που προκαλούν οξειδωτικές βλάβες στο νεφρικό παρέγχυμα. Η νεφρική βλάβη μπορεί να επιδεινωθεί εξαιτίας της καθίζησης κρυστάλλων ουρικού οξέος και των συνυπαρχουσών ηλεκτρολυτικών διαταραχών.⁶⁻¹⁶

Οι τιμές της CPK ανευρίσκονται αυξημένες 5 ή περισσότερες φορές πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Η CPK του ορού αυξάνεται τις πρώτες 12 ώρες από την έναρξη της μυϊκής νέκρωσης, φτάνει τις ανώτερες τιμές της σε 24-72 ώρες και, στη συνέχεια, μειώνεται με ρυθμό 30%-40%

ημερησίως (εφόσον η μυϊκή νέκρωση έχει σταματήσει). Υψηλότερα επίπεδα CPK σχετίζονται, κατά κανόνα, με μεγαλύτερου βαθμού ή παρατεταμένη μυϊκή νέκρωση και φαίνεται ότι έχουν σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης και τη θνητότητα. Η μυοσφαιρίνη αποβάλλεται στα ούρα και σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 100 mg/dl τα χρωματίζει καφέ. Προκαλεί θετική αντίδραση στο stick ούρων επειδή περιέχει το δακτύλιο της αίμης. Αν το stick ούρων είναι θετικό για αίμα, ενώ στη γενική ούρων δεν ανευρίσκονται ερυθρά, τότε τίθεται η υποψία της μυοσφαιρινουρίας. Επειδή όμως η μυοσφαιρίνη απομακρύνεται από το πλάσμα μέσα σε 1-6 ώρες από την μυϊκή βλάβη, ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης μετά από ραβδομύλυση είναι μεγαλύτερος όταν τα επίπεδα CPK ορού είναι πάνω από 5000 IU/l και η κρεατινίνη πάνω από 1,5 mg/dl.¹¹⁻¹⁷ Τα αίτια της ραβδομύλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Σήμερα, τα περισσότερα περιστατικά ραβδομύλυσης οφείλονται στη χρήση φαρμάκων ή άλλων ουσιών.⁵⁻¹⁸

Πίνακας 2: Αίτια ραβδομύλωσης

Φυσικά	Χημικά	Βιολογικά
Υποξία Δηλητηρίαση από CO ή κυανιούχα Σύνδρομο διαμερίσματος Παρατεταμένη ακινητοποίηση Θρόμβωση/εμβολή Διάχυτη απόφραξη μικροκυκλοφορίας Αγγείτιδες Κρίση μικροδρεπανο-κυτταρικής αναιμίας Σηπτική καταπληξία	Φάρμακα Στατίνες & φμπράτες Αντιψυχωσικά SSRIs Αντιβιοτικά Αμφοτερικίνη B Ανθελονοσιακά Δαπτομυκίνη Κινολόνες Μακρολίδες SMX/TMP Αντιρετροϊκά Αναστολείς πρωτεάσης Αναισθητικά Προποφόλη σε συνεχή έγχυση Αντιεμετικά Μετοκλοπραμίδη Αντισταμινικά Κολχικίνη Αμπιρατερόνη Adalimumab Αλκοόλ Ναρκωτικές ουσίες Ηρωΐνη Κοκαΐνη Αμφεταμίνες Παραισθησιογόνα	Οργανικές Τοξίνες Λοιμώξεις Βακτήρια Gram + Legionella Salmonella Ιοί Influenza A/B Εντεροϊοί HIV Ιοί του έρπητα Coxsackie Παράσιτα Πλασμώδια της ελονοσίας Δηλητήριο φιδιού/αράχνης Δήγμα εντόμου
Τραυματικά Σύνθλιψη μυών: Φυσικές καταστροφές Τροχαία/εργατικά ατυχήματα Κακοποίηση Έντονη μυϊκή άσκηση Ηλεκτροπληξία	Ηλεκτρολύτες Υποκαλιαιμία Υποφωσφαταιμία Υποασβεστιαμία Υπονατριαμία Υπερνατριαμία Υπεροσμωτικές καταστάσεις Διαβητική κετοξέωση	Νόσοι Ενδοκρινοπάθειες Επινεφριδιακή ανεπάρκεια Υποθυρεοειδισμός Υπεραλδοστερονισμός Πολυμυοσίτιδα/ δερματομυοσίτιδα Κληρονομικές μεταβολικές μυοπάθειες Νόσος McArdle Ανεπάρκειες ενζύμων της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας Ανεπάρκεια της παλμιτυλο-τρανσφεράσης της καρνιτίνης Ανεπάρκεια φωσφοφρουκτοκινάσης Ανεπάρκεια της απαμινάσης της AMP
Σπασμοί Οργανικό ψυχοσύνδρομο Κρίση άσθματος Υπερθερμία Θερμοπληξία Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο Κακόηθες υπερθερμία		

SSRIs: Selective serotonin reuptake inhibitors, SMX/TMP: Trimethoprim/sulfamethoxazole,

AMP: adenosine 5'-phosphoric acid HIV: human Immunodeficiency Virus, COQ carbon monoxide

3. Σήψη

3.1. Ορισμός σήψης

3.1.1. Παλαιότεροι ορισμοί (Sepsis-1, Sepsis-2)

Η σήψη αποτελούσε και συνεχίζει ακόμα και σήμερα να αποτελεί μια απειλητική, δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση με υψηλή επίπτωση και αυξημένη θνητότητα. Η ετερογένεια στην κλινική εκδήλωση της σήψης και η έλλειψη συγκεκριμένων χαρακτηριστικών κλινικών προτύπων ώθησαν τους μελετητές στην καθιέρωση και θέσπιση διεθνώς αποδεκτών ορισμών με σκοπό την έγκαιρη αναγνώριση και εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ο πρώτος σύγχρονος εννοιολογικός σκελετός διαμορφώθηκε τον Αύγουστο του 1991, στο Northbook, του Chicago των Ην. Πολιτειών. Το American College of Chest Physicians και η Society of Critical Care Medicine συγκάλεσαν μία διάσκεψη με σκοπό να θεσπίσουν και να προσφέρουν ένα πρακτικό, εννοιολογικό πλαίσιο που θα καθόριζε τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση στη λοίμωξη. Στις μέρες μας, χρησιμοποιείται με την ονομασία Sepsis-1.¹ Η διάσκεψη του 1991 φιλοδοξούσε την ομόφωνη αποδοχή ορισμών που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με σήψη με στόχο τη βελτίωση της ικανότητας πρώιμης αναγνώρισης της νόσου και δυνατότητας άμεσης παρέμβασης. Η πιο καθοριστική και καταλυτική ενέργεια της διάσκεψης ήταν η σύσταση και υιοθέτηση του όρου 'Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης – Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS).' Η έννοια αυτή αποτέλεσε τον ακρογωνιαίο λίθο των ορισμών της σήψης. Το SIRS αντανακλά τα πολύπλοκα ευρήματα που απορρέουν από τη συστηματική ενεργοποίηση της ενδογενούς ανοσιακής απόκρισης ανεξαρτήτου αιτίας. Οι ορισμοί του 1991 επικεντρώθηκαν στην τότε επικρατούσα θεωρία πως η σήψη προκαλείται από τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη. Οι ορισμοί του 1991 είναι οι εξής:

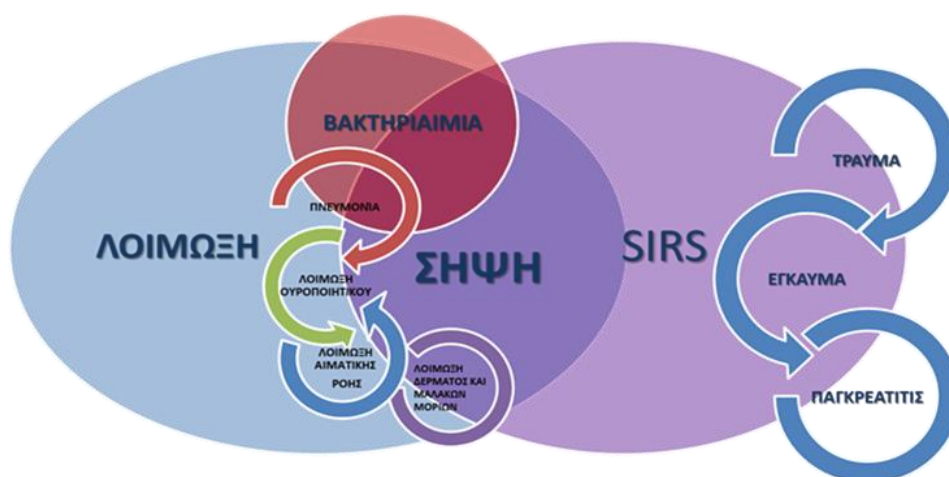
Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης - Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ορίζεται η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση σε μία ποικιλία βλαπτικών παραγόντων. Η απάντηση εκδηλώνεται με δύο ή περισσότερες από τις παρακάτω συνθήκες¹ (Πίνακας 3):

Πίνακας 3: SIRS

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	
2 ή περισσότερα από τα παρακάτω:	
Θερμοκρασία	<36°C ή >38°C
Καρδιακή συχνότητα	>90/λεπτό
Αναπνευστική συχνότητα	>20/λεπτό ή PaCO ₂ <32 mmHg
WBC	<4,000/mm ή >12,000/mm, ή >10% άωρες μορφές

WBC: White blood cells

Το SIRS, ως πολύπλοκος, ανοσολογικός καταρράκτης πυροδοτείται από οποιονδήποτε βλαπτικό παράγοντα όπως το τραύμα, η παγκρεατίτιδα, το έγκαυμα, η ισχαιμία, η αυτοανοσία (Εικόνα 2). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι κοινός και η ικανοποίηση των κριτηρίων του SIRS δεν περιορίζεται, σε καμιά περίπτωση, μόνο στη λοίμωξη. Η φλεγμονή είναι μη ειδική παράμετρος και εκδηλώνεται σε ποικίλες καταστάσεις και νόσους. Η ανοσολογική απόκριση παρατηρείται σε πληθώρα παθήσεων και δεν διακρίνεται για την ειδικότητά της. Συμπερασματικά, το SIRS χαρακτηρίζεται από πολύ μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση λοίμωξης και, κατά συνέπεια, σήψης, αλλά δεν διακρίνεται για την ειδικότητά της. Κάθε εκδήλωση σήψης συνδέεται με λοίμωξη, αλλά κάθε λοίμωξη δεν επιπλέκεται με σήψη (Εικόνα 2).



Εικόνα 2 ΣΧΕΣΗ ΣΗΨΗΣ ΚΑΙ SIRS

Λοίμωξη (infection): ορίζεται το μικροβιακό φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη απάντηση στην παρουσία μικροοργανισμών ή στην εισβολή αυτών των οργανισμών σε στείρους ιστούς του ξενιστή.¹

Βακτηραιμία (bacteremia): ορίζεται η παρουσία βιώσιμων βακτηρίων στο αίμα.¹

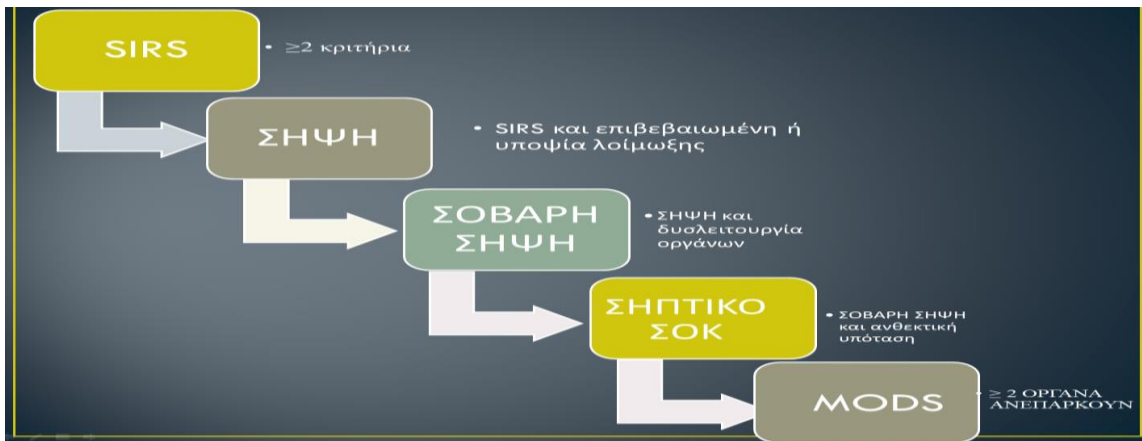
Σήψη (sepsis): ορίζεται η συστηματική απάντηση στη λοίμωξη, που εκδηλώνεται με δύο ή παραπάνω από τις παρακάτω συνθήκες ως αποτέλεσμα λοίμωξης: 1) Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$, 2) Καρδιακή συχνότητα >90 παλμοί/λεπτό, 3) Αναπνευστική συχνότητα >20 αναπνοές/λεπτό ή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO_2) < 32 mmHg, 4) Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $>12.000/\text{cu mm}$, $>10\%$ άωρες μορφές κυττάρων.¹

Σοβαρή σήψη (severe sepsis): ορίζεται η σήψη που σχετίζεται με δυσλειτουργία οργάνων, υποάρδευση ή υπόταση. Η υποάρδευση και οι διαταραχές άρδευσης μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, τη γαλακτική οξέωση, ολιγουρία ή μία οξεία μεταβολή της νοητικής κατάστασης.¹

Σηπτική καταπληξία (septic shock): ορίζεται η υπόταση σηπτικής αιτιολογίας, παρά την επαρκή αποκατάσταση υγρών σε συνδυασμό με την παρουσία διαταραχών άρδευσης που μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, τη γαλακτική οξέωση, ολιγουρία ή μία οξεία μεταβολή της νοητικής κατάστασης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ινóτροπα ή αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες μπορεί να μην εκδηλώνουν υπόταση τη στιγμή εκτίμησης των διαταραχών άρδευσης.¹

Υπόταση σηπτικής αιτιολογίας (sepsis-induced hypotension): ορίζεται ως η συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg ή μία ελάττωση > 40 mmHg από την τιμή αναφοράς απουσία άλλων αιτιών υπότασης.¹

Σύνδρομο Πολλαπλής Δυσλειτουργίας Οργάνων (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS): ορίζεται η παρουσία διαταραχών λειτουργίας των οργάνων σε έναν οξέως πάσχοντα ασθενή, τέτοια ώστε η ομοιόσταση δεν μπορεί να διατηρηθεί χωρίς παρέμβαση^{1,22} (Εικόνα 3: το συνεχές της σήψης).



Εικόνα 3 SEPSIS CONTINUUM

Η αναθεώρηση των ορισμών πραγματοποιήθηκε το Δεκέμβριο του 2001, στο '2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference'. Η δημοσίευση έλαβε χώρα το Μάρτιο του 2003, στο περιοδικό Intensive Care Medicine και σήμερα είναι γνωστή ως Sepsis-2.²

Σύμφωνα με το Sepsis-2 (Πίνακας 4):

- Η έννοια του SIRS διατηρείται αλλά η ισχύς της οριοθετείται. Οι συγγραφείς επισημαίνουν την περιορισμένη ειδικότητα των κριτηρίων του SIRS στην ταυτοποίηση της αιτιολογίας του συνδρόμου και την αναγνώριση ενός σαφούς και διακριτού προτύπου ανοσιακής απάντησης. Υπογραμμίζουν ότι το SIRS δύναται να ενεργοποιηθεί από μια πληθώρα λοιμωδών και μη λοιμωδών βλαπτικών παραγόντων και ότι η εκδήλωση της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης επέρχεται και σε καταστάσεις όπου δεν υπάρχει λοίμωξη.
- Το Sepsis-2 παρουσιάζει έναν εκτενή κατάλογο σημείων, τα οποία επάγουν και συνηγορούν στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση στη λοίμωξη. Τα σημεία αυτά, λειτουργούν ως δείκτες πρώιμης δυσλειτουργίας οργάνων και δύναται να αποτελούν και να αποτυπώνουν τα πρώτα συμπτώματα που παρατηρούνται και αξιολογούνται στην κλινική πράξη. Η διεύρυνση του καταλόγου των διαγνωστικών κριτηρίων αποσκοπεί στην περαιτέρω διευκόλυνση των επαγγελματιών υγείας στην έγκαιρη διάγνωση. Τα διαγνωστικά κριτήρια λειτουργούν επικουρικά χωρίς κανένα από αυτά να είναι ειδικό για τη σήψη.

- Το MODS μεταφράζεται ως διαταραγμένη λειτουργία οργάνων, τέτοια ώστε ο οργανισμός δεν μπορεί να θεραπευθεί χωρίς παρέμβαση. Για πρώτη φορά, η δυσλειτουργία οργάνων καθορίζεται από την κλίμακα Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).
- Η σηπτική καταπληξία ορίζεται ως μία κατάσταση οξείας αιμοδυναμικής ανεπάρκειας, η οποία χαρακτηρίζεται από εμμένουσα αρτηριακή υπόταση που δεν εξηγείται από άλλα αίτια. Υπόταση ονομάζεται η συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg, η μέση αρτηριακή πίεση < 60 mmHg ή η ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης > 40 mmHg από την τιμή αναφοράς, παρά την επαρκή αποκατάσταση υγρών.²

Πίνακας 4 Διαγνωστικά κριτήρια σήψης (SEPSIS-2)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΗΨΗΣ	Επιβεβαιωμένη ΛΟΙΜΩΞΗ ^a ή υποψία ΛΟΙΜΩΞΗΣ με τα παρακάτω:
	<p>Γενική παράμετροι Πυρετός (θ>38° c) Υποθερμία (θ<36°C) Καρδιακή συχνότητα >90 ή >2 SD από φυσιολογική τιμή για την ηλικία Ταχύπνοια >30 Αλλαγή επιπέδου συνειδήσεως Σημαντικό σίδημα ή θετικό ισοζύγιο υγρών >20 ml/kg σε 24ωρες Υπεργλυκαμία (GLU >110mg/ml)απουσία διαβήτη</p> <p>Φλεγμονώδεις παράμετροι Λευκοκυττάρωση (WBC >12000/μl) Λευκοπενία (WBC <4000/μl) >10 άωρες μορφές CRP> 2SD πάνω από την φυσιολογική τιμή Procalcitonin >2 SD πάνω από την φυσιολογική τιμή</p> <p>Αιμοδυναμικοί παράμετροι Υπόταση (Συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg , Μέση αρτηριακή πίεση <70 mmHg ή μείωση συστολικής αρτηριακής κατά> 40mmHg στους ενήλικους SvO2 <70% Cardiac index <3.5l min⁻¹ m^{-2cd}</p> <p>Παράμετροι ανεπάρκειας οργάνων Ολιγουρία (διούρηση < 0,5 ml/kg /min ή 45mM/l για 2 ώρες τουλάχιστον) Αύξηση κρεατινίνης ≥0,5mg/dl Διαταραχή πήξης (INR>1,5 ή APTT >60s) Ειλεός (απουσία εντερικών ήχων) Θρομβοπενία (PLT < 100000 /μ l) Υπερχοληρυθριναιμία (TBIL >4mg/dl)</p> <p>Παράμετροι ιστικής υπέρδευσης Γαλακτικό > 3mmol/l Αύξηση χρόνου τριχοειδικής επαναπλήρωσης</p>

^a διαδικασία που επάγεται από κάποιον μικροοργανισμό

WBC: White Blood Cells, CRP: C-reactive protein, PLT: Platelets, TBIL: total Bilirubin, INR: International Normalized Ratio, APTT Activated Partial Thromboplastin Time, SvO2: Mixed venous oxygen saturation

3.1.2. Νεότεροι ορισμοί σήψης

Πρόσφατα, οι ορισμοί της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας επαναπροσδιορίστηκαν από την «Third International Consensus Definitions Task Force».³ Η βαθύτερη κατανόηση της φυσιολογίας

των εμπλεκόμενων συστημάτων, η αναγνώριση νέων μηχανισμών και η εξέλιξη των ερευνητικών μεθόδων έκαναν αναγκαία την επανεξέταση των ορισμών. Συνεπώς, το 2016, καθιερώθηκαν νέοι ορισμοί, καταργήθηκαν έννοιες και αναθεωρήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες διάγνωσης και αντιμετώπισης, με γνώμονα το Sepsis-3.³

- Σήψη ορίζεται ως η απειλητική για τη ζωή, δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από μια απορρυθμισμένη απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη.
- Το σηπτικό σοκ είναι ένα υποσύνολο της σήψης, στο οποίο οι υποκείμενες κυκλοφορικές και κυτταρικές/μεταβολικές ανωμαλίες είναι τόσο ριζικές ώστε αυξάνουν σημαντικά τη θνητότητα. Οι ασθενείς με **σηπτική καταπληξία** δύναται να αναγνωριστούν από την εμμένουσα υπόταση, για την οποία απαιτούνται **αγγειοσυσπαστικά** ώστε να διατηρηθεί μια **μέση αρτηριακή πίεση (MAP) ≥ 65 mmHg**. Τα επίπεδα **γαλακτικού οξέος** (Serum Lactate Level) στον ορό διατηρούνται **≥ 2 mmol/L (18 mg/dL)** παρά την επαρκή αποκατάσταση όγκου.

Με βάση αυτά τα κριτήρια, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ξεπερνά το 40%.

- Η δυσλειτουργία των οργάνων ορίζεται ως μία οξεία μεταβολή στο συνολικό **SOFA score ≥ 2 points**, συνεπεία της λοίμωξης. Το baseline SOFA score θεωρείται 0 (μηδέν) σε ασθενείς με μη προϋπάρχουσα δυσλειτουργία οργάνων. Η κλίμακα SOFA βαθμολογεί το μέγεθος των δυσλειτουργιών ανά συστήματα αναγνωρίζοντας μεταβλητές και συνυπολογίζει τις ιατρικές παρεμβάσεις. Το SOFA score ≥ 2 αντανακλά κίνδυνο συνολικής θνητότητας περίπου 10% στο γενικό νοσοκομειακό πληθυσμό με υποψία λοίμωξης. Θεωρείται εύχρηστη και αξιόπιστη στην αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο (Πίνακας 5). Αναμφίβολα, αναγνωρίζονται και ορισμένοι περιορισμοί στη χρήση της κλίμακας SOFA. Δεν πρέπει να αντικαθιστά τον ορισμό της σήψης και να θεωρείται ως αυτοδύναμο κριτήριο σήψης. Αν και παρέχει αξιόπιστες ενδείξεις για τη δυσλειτουργία των οργάνων, δεν έχει τη δυνατότητα να τεκμηριώσει την ακριβή αιτία της δυσλειτουργίας και, σε καμιά περίπτωση, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέσο για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας. Θεωρείται πιο ακριβής στον υπολογισμό της θνητότητας παρά της θνησιμότητας και δεν οριοθετεί προϋπάρχουσες δυσλειτουργίες. Παράλληλα, βασίζεται σε μεταβλητές, κλινικές και εργαστηριακές, με συγκεκριμένα όρια (cut-off), η επιλογή των οποίων επιτελέστηκε συναινετικά από διάφορα consensus. Πολλές από τις μεταβλητές προϋποθέτουν εργαστηριακό έλεγχο (πχ. χολερυθρίνη, αιμοπετάλια - PLTs, κρεατινίνη), με

ενδεχόμενο να καθυστερήσουν την ταχεία και έγκαιρη αναγνώριση της δυσλειτουργίας ενός συστήματος ενώ άλλες επηρεάζονται από ιατρικές παρεμβάσεις (πχ. καρδιαγγειακό, αναπνευστικό).²⁻³

Πίνακας 5: Sequential Organ failure Assessment (SOFA)

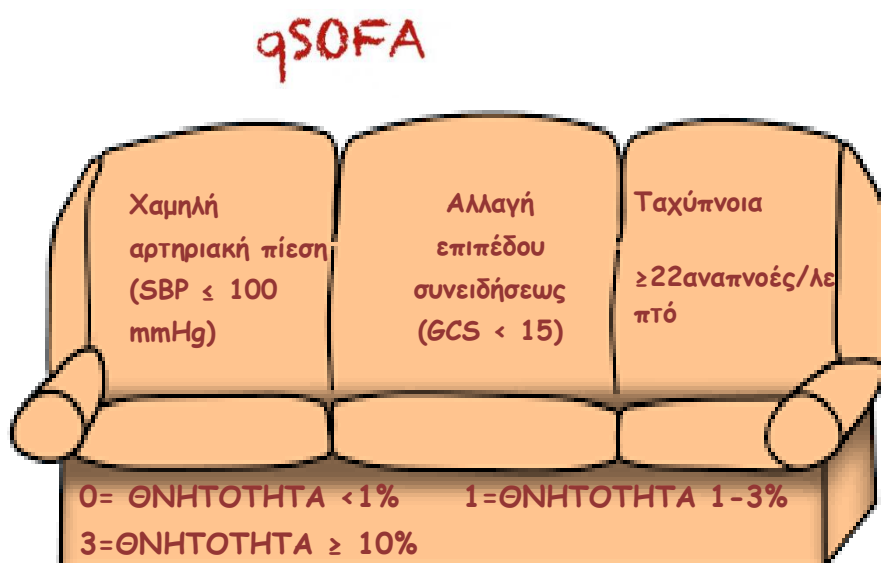
Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)						
Οργανικό Σύστημα	Παράμετρος	Βαθμολογία				
		4	3	2	1	0
Αναπνευστικό	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	< 100 και αναπνευστική υποστήριξη	< 200 και αναπνευστική υποστήριξη	< 300	< 400	> 400
Πηκτικότητα	Αιμοπετάλια (x 10 ³ /mm ³)	< 20	< 50	< 100	< 150	> 150
Ήπαρ	Χολερυθρίνη (mg/dl)	> 12	6-11,9	2-5,9	1,2-1,9	< 1,2
Καρδιαγγειακό	Αιμοδυναμική Κατάσταση	Dopamine > 15* Αδρεναλίνη > 0,1* Νοραδρεναλίνη > 0,1*	Dopamine > 5* Αδρεναλίνη ≤ 0,1* Νοραδρεναλίνη ≤ 0,1*	Dopamine ≤ 5* Dobutamine όποια δόση	Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg) < 70	Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg) > 70
Κεντρικό Νευρικό	Κλίμακα Γλασκώβης	< 6	6-9	10-12	13-14	15
Νεφροί	Κρεατινίνη (mg/dl) ή Διούρηση	> 5 ή < 500 (ml/d)	3,5-4,9 ή < 200 (ml/d)	2-3,4	1,2-1,9	< 1,2
ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ		0-6	7-9	10-12	13-14	15-24
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ		< 10%	15-20%	40-50%	50-60%	> 80%

Οι μεταβολές της κλίμακας είναι σημαντικές καθώς μια αύξηση στο SOFA score > 30% από την τιμή αναφοράς, αντιστοιχεί σε ποσοστό θνητότητας περίπου 50%. Εκτός των άλλων, η κατάταξη ενός ασθενούς στο SOFA Score >2 σχετίζεται με 2πλάσιο έως 25πλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με έναν ασθενή με SOFA Score < 2, με βάση, πάντα, την τιμή αναφοράς κίνδυνου.

Οι ασθενείς με υποψία λοίμωξης, οι οποίοι ενδέχεται να έχουν παρατεταμένη παραμονή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή να καταλήξουν εντός του νοσοκομείου, μπορούν να αναγνωριστούν έγκαιρα, με τη χρήση του **quick SOFA (qSOFA) score:**

1. **Μεταβολή Επιπέδου Συνείδησης – Altered mentation (GCS < 15)**
2. **Συστολική Αρτηριακή Πίεση < 100 mmHg**
3. **Αναπνοές ≥ 22 /min**

Η κλίμακα εφαρμόζεται σε ασθενείς στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ), στις Κλινικές του Νοσοκομείου, σε περιβάλλον εκτός Νοσοκομείου και σε οποιοσδήποτε άλλες συνθήκες εκτός ΜΕΘ. Η κλίμακα qSOFA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο αλλά ως προγνωστικό μέσο (πρόγνωση κινδύνου, έκβασης, μεταφοράς στη ΜΕΘ, θανάτου) (Εικόνα 4: Qsofa-θνητότητα). Η εφαρμογή του qSOFA δεν προϋποθέτει και δεν απαιτεί τη διεξαγωγή εργαστηριακού ελέγχου αφού υπολογίζεται παρά την κλίνη του ασθενούς, βασιζόμενη σε ευρήματα της κλινικής εξέτασης που μεταφράζονται σε αριθμούς και αξιολογούνται αντικειμενικά. Το πλεονέκτημα αυτό την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη και απαραίτητη σε περιβάλλον μειωμένης παροχής επικουρικών και υποστηρικτών μεθόδων.



Εικόνα 4: qSOFA- θνητότητα
GCS: Glasgow Coma Scale

Συμπερασματικά, η κλίμακα SOFA είναι περισσότερο αξιόπιστη για τον υπολογισμό του δείκτη θνητότητας σε ασθενείς των ΜΕΘ, αφού απαιτεί χρόνο και εργαστηριακό έλεγχο. Αντιθέτως, το qSOFA, ως μία τροποποιημένη εκδοχή του SOFA, αποδεικνύεται πιο αποτελεσματική, έγκυρη και ακριβής στην αξιολόγηση ασθενών εκτός ΜΕΘ. Στον Πίνακα 6 αναφέρονται οι σημαντικότερες διαφορές των SEPSIS- 1, SEPSIS-2, SEPSIS-3.^{1-3,22}

Πίνακας 6: Διαφορές SEPSIS- 1,SEPSIS-2, SEPSIS-3

Ορισμός	SEPSIS-1 ¹	SEPSIS-2 ²	SEPSIS -3 ³
SIRS	Τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω: Θερμοκρασία <36°C ή >38° C Καρδιακή συχνότητα>90/min Αναπνευστική συχνότητα>20/min ή PaCO2<32 mmHg WBC<4,000/mm ή >12,000/mm, ή >10% άωρες μορφές κυττάρων	Όπως στο SEPSIS-1	Εγκαταλείφτηκε σαν ορισμός
ΣΗΨΗ	SIRS επαγόμενο από λοίμωξη	Παρουσία λοίμωξης και SIRS (6 βασικά κριτήρια)	Αύξηση SOFA κατά 2 με παρουσία λοίμωξης
Σοβαρή ΣΗΨΗ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ	Αρτηριακή πίεση < 90 mmHg ή μία ελάττωση > 40 mmHg από την τιμή παρά την επαρκή ενυδάτωση και παρουσία υποάρδευσης	Χρησιμοποιείται MODS ή SOFA Αρτηριακή πίεση < 90 mmHg ή μία ελάττωση > 40 mmHg από την τιμή αναφοράς απουσία άλλων αιτιών υπότασης	Εγκαταλείφτηκε σαν ορισμός Σήψη με εμμένουσα υπόταση με ανάγκη για χορήγηση αγγειοσπαστικών για διατήρηση MAP ≥65mmHg και γαλακτικό ≥ 2mmol/L παρά την επαρκή αποκατάσταση του όγκου

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome, WBC: White Blood Cells, MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, MAP: Mean Arterial Pressure

3.2. Σήψη και επιδημιολογικά δεδομένα

Αναμφισβήτητα, η σήψη αποτελεί μία από τις πρωτεύουσες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας σε όλο τον πλανήτη. Η καθιέρωση συγκεκριμένων ορισμών διευκόλυνε την οργάνωση και διεξαγωγή επιδημιολογικών και κλινικών μελετών, οι οποίες συνέβαλλαν στην ανάδειξη πληθώρας στατιστικών αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων. Αν και οι μελέτες διεξάχθηκαν και στις ανεπτυγμένες αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες, η πλειοψηφία των δεδομένων αφορά τις πρώτες.²³⁻³⁰

Παρά την αδιαμφισβήτητη παραγωγή γνώσεων και την καταλυτική εξέλιξη των τεχνολογικών μέσων, η επίπτωση της σήψης εξακολουθεί να αυξάνεται. Ταυτόχρονα, παρά το γεγονός πως τα ποσοστά θνητότητας της σήψης μειώνονται, ο απόλυτος αριθμός θανάτων από σήψη κάθε χρόνο αυξάνεται λόγω αύξησης της επίπτωσής της.²³⁻²⁶

Η επίπτωση της σήψης αυξήθηκε πάνω από το διπλάσιο, τα τελευταία 10 (δέκα) χρόνια. Το ποσοστό αύξησης κυμαίνεται περίπου στο 3,5% το χρόνο (από 0,7% έως 6.4%). Τη δεκαετία του 1970, αναφέρονται περίπου 164.000 περιστατικά / χρόνο στις Ην. Πολιτείες, ενώ, από το 1979 έως το 2000, ο ετήσιος αριθμός ανήλθε στις 1.665.000 περιπτώσεις. Τα δεδομένα από το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) αποκαλύπτουν πως η επίπτωση της σήψης στις Ην. Πολιτείες, το 1979, αναγόταν σε 73,6 περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού, ενώ, έως το 1989, αυξήθηκε στις

175,9 περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού. Από το 1998 έως το 2009, στις Ην. Πολιτείες, η συχνότητα κυμάνθηκε από 13 έως 78 περιστατικά /100.000 και την περίοδο 1995-2015, η παγκόσμια επίπτωση της σήψης σκαρφάλωσε στις 437 περιπτώσεις /100,000 πληθυσμού (Πίνακας 7).²³

Ορισμένοι από τους παράγοντες που συνέβαλαν στην αύξηση της επίπτωσης της σήψης είναι οι εξής²³⁻²⁶:

1. Αύξηση του προσδόκιμου ζωής και της ηλικίας.
2. Γήρανση πληθυσμού με ταυτόχρονη αύξηση επιβίωσης (οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο ευάλωτοι στις λοιμώξεις).
3. Αυξημένη επιβίωση ασθενών με συννοσηρότητες και χρόνιες παθήσεις (Σακχαρώδης Διαβήτης, Κακοήθη Νοσήματα, κ.τ.λ., οι οποίοι είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις).
4. Αυξημένη επιβίωση ασθενών που ανήκουν σε ευαίσθητες ομάδες (έγκυες, νεογνά) και ασθενών με δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος (συγγενείς ανοσοανεπάρκειες).
5. Επίκτητες ανοσοανεπάρκειες όπως σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθειες, χημειοθεραπεία, ανοσοκατασταλτική αγωγή, μεταμοσχεύσεις.
6. Εδραίωση ανοσοκατασταλτικών και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων ως ενδεδειγμένη αγωγή σε εύρος νοσημάτων.
7. Κατάχρηση αντιμικροβιακών φαρμάκων με απότοκο την ανθεκτικότητα των μικροβίων και την αντοχής τους στα αντιβιοτικά.
8. Αύξηση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια (Multidrug-resistant- MDR, Extensively drug-resistant - XDR, Pandrug resistant-PDR), συχνά απότοκες μακροχρόνιας νοσηλείας σε ΜΕΘ.
9. Τεχνολογική πρόοδος που αποτυπώνεται στην εξέλιξη της επεμβατικής ιατρικής (εισαγωγή και τοποθέτηση ιατρικών συσκευών, όπως βηματοδότης, απινιδιστής, κεντρικές φλεβικές γραμμές, αντλίες ινσουλίνης) και στη βελτιστοποίηση της μηχανικής υποστήριξης αναπνοής.
10. Αυξημένη ευαισθητοποίηση με στόχο την έγκαιρη αναγνώριση, την πρωιμότερη διάγνωση και αντιμετώπιση.

Το σηπτικό σύνδρομο ευθύνεται για πάνω από το 2% όλων των εισαγωγών στο Νοσοκομείο, στις αναπτυγμένες χώρες. Παράλληλα, αφορά το 6% - 30% του συνόλου των ασθενών ΜΕΘ, ανάγοντας τη σήψη ως μία από τις συχνότερες παθογένειες των ΜΕΘ. Τα ποσοστά πιθανόν να ποικίλλουν ανάλογα με τον προσανατολισμό της κάθε ΜΕΘ (γενική, καρδιολογική, πνευμονολογική, χειρουργική, τραύματος).²³

Στην πλειονότητα των ανεπτυγμένων χωρών, η επίπτωση του σηπτικού συνδρόμου αγγίζει τις 50 με 100 περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού και το μέγεθος της αύξησης είναι δυσανάλογα μεγάλο σε σχέση με την αύξηση του πληθυσμού. Η σήψη αναγνωρίζεται ως η 10^η κατά σειρά συχνότητας αιτία θανάτου παγκοσμίως. Η ετήσια θνητότητα του σηπτικού συνδρόμου ανέρχεται στους 30 με 50 θανάτους / 100.000 πληθυσμού. Υπολογίζεται πως 700.000 άνθρωποι / χρόνο αποβιώνουν σε όλο τον κόσμο, από σήψη. Πριν από 30 έτη, τα ποσοστά της ενδονοσοκομειακής θνητότητας από σήψη ξεπερνούσαν το 80%. Στις μέρες μας, το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 35% - 50% αλλά ο απόλυτος αριθμός των θανάτων είναι μεγαλύτερος και συνεχίζει να αυξάνεται λόγω αυξανόμενης επίπτωσης (Πίνακες 7-9, διάγραμμα 1).^{24,25}

Κάθε 3 - 4 δευτερόλεπτα ένας άνθρωπος πεθαίνει από σήψη. Η σήψη ευθύνεται, όχι μόνο για το θάνατο ενός τεράστιου αριθμού ασθενών, αλλά και για τη σημαντική έκπτωση στην ποιότητα ζωής όσων επιβιώνουν. Πάνω από το 50% των επιζώντων υποφέρει από τις μακροχρόνιες επιπλοκές της σήψης. Σηπτικοί ασθενείς που εξέρχονται από το Νοσοκομείο χαρακτηρίζονται από πολύ αυξημένο κίνδυνο για πτωχή έκβαση για τους επόμενους μήνες ή και χρόνια. Οι επιπλοκές αφορούν, κυρίως, τα νεογνά, τους ηλικιωμένους, όσους νοσούν από χρόνιες παθήσεις και αυτούς που πάσχουν από ανοσοανεπάρκειες. Η σήψη επηρεάζει την ποιότητα ζωής τους και ενισχύει την πιθανότητα για νέο σηπτικό επεισόδιο, επανεισαγωγή στο νοσοκομείο και θάνατο. Όσοι επιζούν, εμφανίζουν διαταραχές των σωματικών και νοητικών λειτουργιών, ψυχολογική αστάθεια, εγκεφαλοπάθεια και αναπηρίες. Πολλοί από αυτούς αδυνατούν να παραμείνουν αυτόνομοι και χρήζουν μακροχρόνιων νοσηλειών και θεραπειών. Η σήψη επιταχύνει τη σωματική και πνευματική εξασθένιση και επιφέρει σοβαρές κοινωνικές επιπτώσεις.²⁵⁻²⁷

Αν και η θνητότητα παραμένει υψηλή, οι έρευνες φανερώνουν βελτίωση της επιβίωσης. Σύμφωνα με τα δεδομένα του 'Surviving Sepsis Campaign', η θνητότητα από σήψη, στις μέρες μας, υποχώρησε στο 41% στην Ευρώπη και στο 28,3% στην Αμερική. Στην Αυστραλία και τη Ν. Ζηλανδία

τα ποσοστά ελαττώθηκαν στο 18%-20% (Πίνακας 8). Οι παράγοντες που ερμηνεύουν τη βελτίωση της επιβίωσης ορίζονται ως εξής:

- Η πρόοδος της μοριακής βιολογίας, η αποσαφήνιση της παθογένειας, η κατανόηση της δυσλειτουργίας των οργάνων και η αναγνώριση του ρόλου και της απόκρισης του ξενιστή.
- Η εξέλιξη των ΜΕΘ, ο εκσυγχρονισμός τους και η τεχνολογική ανάπτυξη.
- Η αυξημένη παροχή δυνατότητας νοσηλείας σε ΜΕΘ και εντατικής παρακολούθησης (monitoring), η υποστήριξη λειτουργιών.
- Η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη θεραπείας.
- Η πρώιμη αναγνώριση της δυσλειτουργίας οργάνων.
- Η αντιμετώπιση της υποκείμενης λοίμωξης.
- Η ευαισθητοποίηση και συμμόρφωση των επαγγελματιών υγείας στην εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών.

Η επιτυχία των παραμέτρων αυτών αποτυπώνεται στην ελάττωση του κινδύνου επικείμενου θανάτου από σήψη και τη μείωση των ποσοστών θνητότητας.

Η επίπτωση της σήψης επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες όπως το φύλο, την ηλικία, την φυλή, το γένος και την εθνικότητα. Ο καθένας συνεισφέρει σε διαφορετικό βαθμό στην εκδήλωση της σήψης. Η επίπτωση είναι υψηλότερη σε άτομα άνω των 65 ετών (αποτελούν το 60%-85% όλων των περιστατικών σήψης), παιδιά μικρής ηλικίας, άντρες (ανεξαρτήτου ηλικίας), άτομα αφροαμερικάνικης φυλής (Πίνακες 8,9).²³

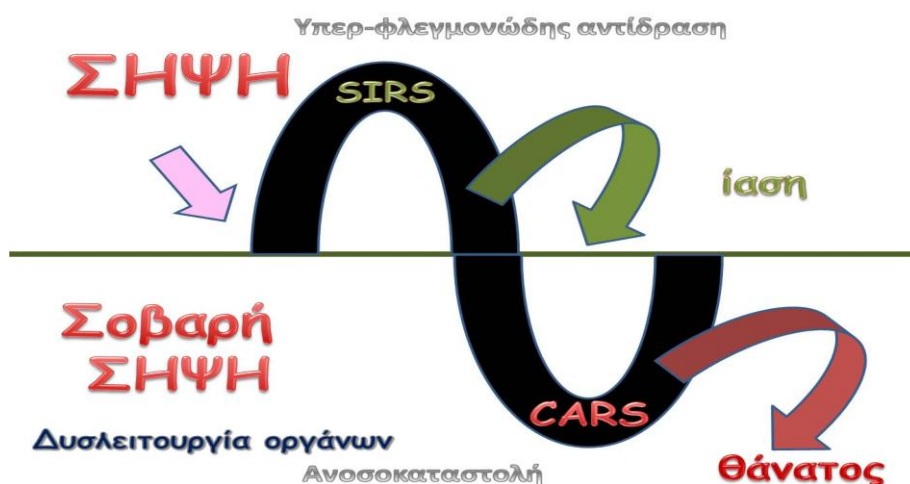
Ορισμένοι άνθρωποι χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο κίνδυνο και αυξημένη πιθανότητα να εκδηλώσουν σήψη. Η ηλικία αποτελεί μια καθοριστική συνιστώσα για τον κίνδυνο αυτό. Με βάση τα παραπάνω, η κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς που ανήκουν στις πολύ νεαρές ή πολύ προχωρημένες ηλικίες, τα άτομα που πάσχουν από χρόνιες νόσους και ασθενείς που αντιμετωπίζουν διαταραχές του ανοσιακού συστήματος. Οι παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση καθορίζονται από την επιρρέπεια για εκδήλωση λοίμωξης και από την εμφάνιση δυσλειτουργίας οργάνων. Ανάμεσά τους, αναγνωρίζονται παράμετροι που επισπεύδουν τη σήψη επί λοίμωξης όπως είναι οι χρόνιες παθήσεις και η χρήση ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Οι συντελεστές που ευνοούν την εξέλιξη της δυσλειτουργίας οργάνων σε αυτούς τους ασθενείς σχετίζονται με τον παθογόνο μικροοργανισμό, τη γενετική προδιάθεση, την υποκείμενη κλινική

κατάσταση, τη χρόνια δυσλειτουργία οργάνων και τη χρονική διάρκεια έως την έναρξη της θεραπείας (Πίνακας 7,8). Τέλος, ο χειμώνας αναδεικνύεται ως η εποχή με την υψηλότερη επίπτωση, λόγω κλιμάκωσης της συχνότητας των λοιμώξεων του αναπνευστικού.²⁴⁻²⁶

Η σύγχρονη γνώση υποστηρίζει την πρωταγωνιστική συμμετοχή των γενετικών χαρακτηριστικών στην εκδήλωση σήψης. Μελέτες επιβεβαιώνουν τη συνύπαρξη γονιδιακών (επίκτητων και συγγενών) χαρακτηριστικών, τα οποία λειτουργούν ως παράγοντες κινδύνου, επιρρέειας και θνητότητας. Οι σύγχρονες πειραματικές έρευνες επικεντρώνονται σε πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες της σήψης. Οι πρωτεΐνες αυτές, απαρτίζουν τους συντελεστές της σήψης και περιλαμβάνουν τους μεταγραφικούς παράγοντες, τους υποδοχείς, τα κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας και τους μεσολαβητές της σήψης (προ-φλεγμονώδεις και αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, παράγοντες πήξης, κτλ.) (Εικόνα 5). Παράλληλα, οι έρευνες εστιάζουν στην ανακάλυψη της σχέσης μεταξύ γονιδιακής ταυτότητας και φαρμακευτικής ανταπόκρισης.²⁴⁻²⁸

Σε όλο τον κόσμο, η σήψη επιφέρει μία δυσβάστακτη οικονομική επιβάρυνση (Πίνακας 7), καθώς ευθύνεται για υψηλότερο ποσοστό εισαγωγών από το OEM. Το μεγάλο οικονομικό κόστος αντανακλά την αύξηση της επίπτωσης. Στο μέλλον, αναμένεται η εντατικοποίηση των προσπαθειών για ελάττωση της θνητότητας. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αποτελούν τη μόνη ελπίδα για επιβίωση και ελαχιστοποίηση των επιπλοκών.

Εικόνα 5: Σήψη /ισορροπία υπερφλεγμονώδους αντίδρασης και ανοσοκαταστολή σε σχέση με έκβαση



	Επίπτωση σήψης ανά 100000 πληθυσμού	Σήψη και θνητότητα	P<0.05
2008	346	22,2	\$55544.00
2009	366	20,4	\$56869.00
2010	391	19,2	\$57692.00
2011	425	18,1	\$57987.00
2012	436	17,3	\$55749.00

Πίνακας 7: Επίπτωση, θνητότητα, κόστος νοσηλείας της σοβαρής σήψης²³

Πίνακας 8: Χαρακτηριστικά ασθενών με σοβαρή σήψη 2008 vs 2012²³

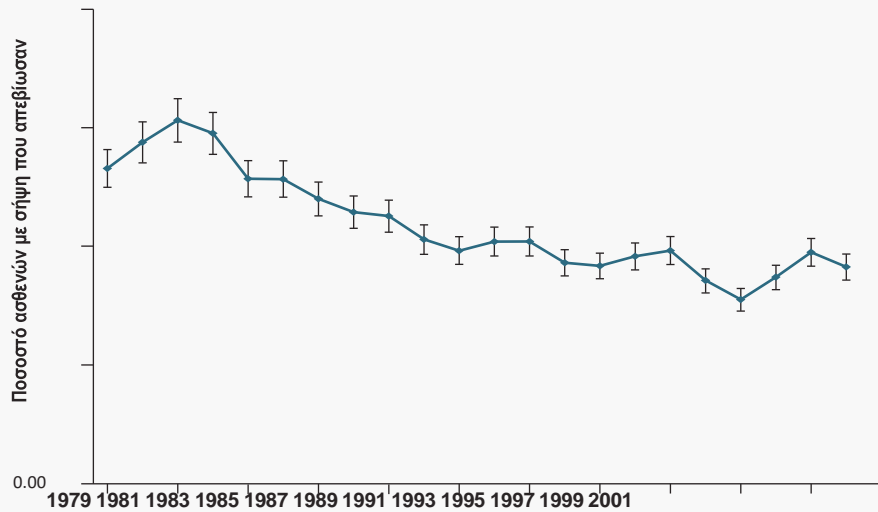
Χαρακτηριστικά ασθενών	2008	2012
Επίπτωση ανά 100.000	346	436
Φύλο		
Άντρες	50.3%	51.1%
Γυναίκες	49.7%	48.9%
Ηλικία	69	68
Συννοσηρότητα		
Καρδιακή ανεπάρκεια	19.5%	23.7%
Χρόνια αναπνευστική νόσο	19.7%	25.9%
Διαβήτης χωρίς επιπλοκές	18.0%	25.0%
Χρόνια νεφρική νόσο	23.9%	29.3%
Ηπατική νόσο	4.3%	6.4%
Παχυσαρκία	5.6%	12.9%
Υπέρταση	42.4%	57.4%
Διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών	52.3%	62.4%
Ανεπάρκεια οργάνων		
% with ≥3 Oss	31.6%	35.5%
Αναπνευστικού	44.8%	43.6%
Καρδιαγγειακό	41.3%	43.3%
Νεφρική	53.4%	56.5%
Ηπατική	4.3%	5.0%
Αιματολογική	39.2%	37.7%
Μεταβολική	15.8%	20.3%
Νευρολογική	12.0%	18.3%
Μηχανικός αερισμός	28.6%	25.1%
Frequency		
Θνητότητα		
Συνολική	22.2%	17.3%
≥3 οργάνων ανεπάρκεια	32.9%-63.0%	24%-59.1%
% σύνολο θανάτων ≥3 ανεπάρκεια οργάνων	57.2%	66.7%

Προγνωστικός δείκτης	2008		2012	
	OR	CI	OR	CI
Ηλικία	1.029	1.028-1.030	1.028	1.028-1.029
Φύλο				
Άντρες	Reference			
Γυναίκες	1.035	1.010-1.061	1.057	1.033-1.081
Ανεπάρκεια οργάνων				
Αναπνευστική καρδιαγγειακή ^a	5.533	5.388-5.682	5.752	5.606-5.902
Νεφρική	1.554	1.514-1.595	1.404	1.369-1.440
Ηπατική	2.366	2.245-2.495	2.443	2.339-2.552
Αιματολογική	0.924	0.897-0.951	0.963	0.936-0.990
Μεταβολική	1.681	1.631-1.733	1.687	1.644-1.731
Νευρολογική	0.952	0.917-0.987	0.994	0.965-1.023
Συννοσηρότητα				
Καρδιακή ανεπάρκεια	0.964	0.936-0.994	0.94	0.915-0.965
Νεφρική ανεπάρκεια	0.978	0.948-1.008	0.964	0.939-0.991
Ηπατική νόσο	1.732	1.635-1.834	1.559	1.491-1.630
Μεταστατική νόσο	2.588	2.463-2.719	2.633	2.517-2.754
Νευρολογική νόσο	1.018	0.978-1.059	0.982	0.951-1.015
Διαταραχές πήξης	1.609	1.547-1.675	1.353	1.308-1.399

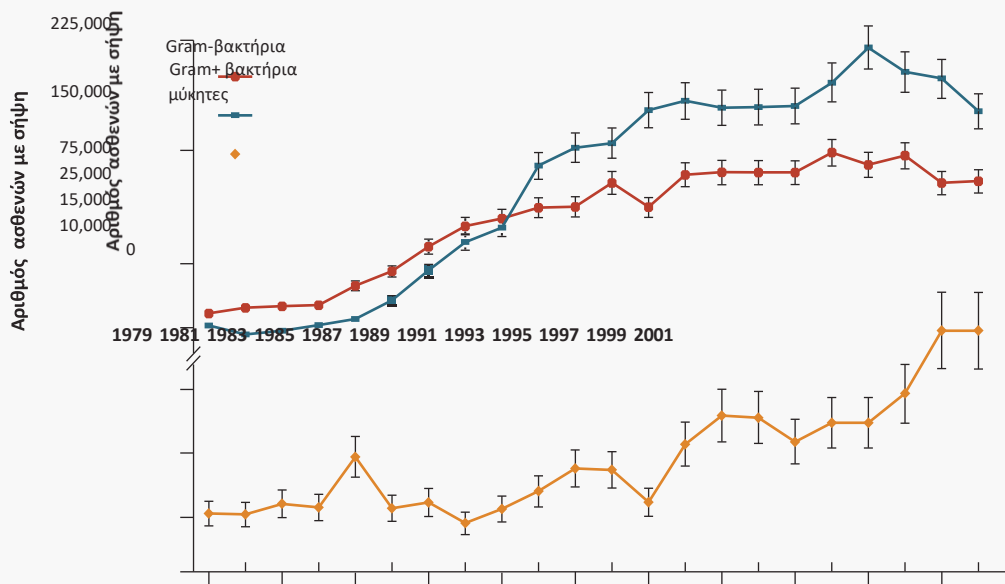
Πίνακας 9: Προγνωστικοί δείκτες θνητότητας 2008 vs 2012²³

OR indicates odds ratio; CI, confidence interval;

^a Shows significant difference between 2008 and 2012. All others are nonsignificant.



Διάγραμμα 1: Θνητότητα ασθενών με σήψη κατά τη νοσηλεία τους, 1979–2000. Μέση θνητότητα 27.8 % κατά τα πρώτα 6 έτη της μελέτης και 17.9% κατά τα τελευταία 6 έτη. Οι] ράβδοι αναπαριστούν το τυπικό σφάλμα



Διάγραμμα 2: Επίπτωση σήψης στις ΗΠΑ σύμφωνα με τον αιτιολογικό μικροβιακό παράγοντα, 1979–2000. Τα σημεία αναπαριστούν το αριθμό των περιπτώσεων για το συγκεκριμένο έτος και οι] ράβδοι το τυπικό σφάλμα.

3.3. Παθογόνα και σήψη

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν εξελιχθεί και μεταλλαχθεί με την πάροδο των χρόνων, κυρίως λόγω της αλόγιστης χρήσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων. Η προσαρμογή αυτή, συνέβαλε στη διαφοροποίηση της συμμετοχής τους στην παθογένεια της σήψης.

Η σύγχρονη γνώση επιβεβαιώνει πως η σήψη δύναται να πυροδοτηθεί από όλες τις κατηγορίες μικροβίων, οι οποίες περιλαμβάνουν τα βακτήρια, τους μύκητες, τους ιούς και τα πρωτόζωα (Πίνακας 10). Τα βακτήρια (*Gram+* θετικά και *Gram-* αρνητικά) ήταν και συνεχίζουν να αποτελούν το κυρίαρχο αίτιο του σηπτικού συνδρόμου. Η συχνότητα και η αναλογία τους έχουν μεταβληθεί και τροποποιηθεί στη διάρκεια των τελευταίων 25 ετών. Οι μελετητές απέδιδαν το σηπτικό σύνδρομο στην ενδοτοξίνη των *Gram* –αρνητικών βακτηρίων. Τα τελευταία χρόνια, η κατάταξη έχει ανατραπεί. Η συχνότητα απομόνωσης παθογόνων *Gram* + κόκκων παρουσιάζει αύξηση συγκριτικά με τα *Gram* - βακτήρια.^{23,28-31}

Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα, υπολογίζεται πως η επίπτωση των λοιμώξεων από *Gram* + κόκκους ανήλθε στις 200.000 περιπτώσεις / χρόνο σε αντίθεση με την επίπτωση των λοιμώξεων από *Gram* - βακτήρια, η οποία ορίστηκε στις 150.000 περιπτώσεις / χρόνο. Η μεγαλύτερη επιδημιολογική έρευνα για την σήψη μελέτησε 10 εκατομμύρια περιπτώσεις σε διάστημα 22 ετών (1979-2000)²³ σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από νοσοκομεία στις ΗΠΑ. Από το 1978 μέχρι 1987, *gram*-αρνητικά βακτήρια ήταν οι κυρίαρχοι μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για σηπτικά επεισόδια, ωστόσο στην συνέχεια κυριάρχησαν τα *gram*-θετικά βακτήρια. Στο τέλος της περιόδου μελέτης τα *gram*+ βακτήρια ήταν υπεύθυνα για το 52% περιπτώσεων σήψης και τα *gram*- βακτήρια για το 38% των περιπτώσεων. Δεν διαπιστώθηκε συγκεκριμένη αλλαγή όσο αφορά τους υπεύθυνους οργανισμούς σε επίπεδο ειδών. Αντίστοιχη μελέτη στην Ισπανία είχε παρόμοια ευρήματα για το διάστημα 1985-2006 με 55% των περιπτώσεων σήψης να οφείλονται σε *gram*+ και 44% σε *gram*- με σημαντική επικράτηση των *gram*+ μετά το 2004 (Διάγραμμα 2). Η αύξηση των περιστατικών σήψεως από *gram* + βακτήρια αντανακλά την αύξηση των μικροβιαμιών σχετιζόμενων με *coagulase-negative Staphylococci* και *Streptococcus pneumoniae*. Οι μικροβιαμίες από *Staphylococcus aureus* αυξήθηκαν σταθερά κατά την μελέτη, από 24.3 περιπτώσεις ανά 100 000 πληθυσμού το 1985 σε 30.8 περιπτώσεις ανά 100 000 πληθυσμού το 2006. Το *Escherichia coli* ήταν το κυρίαρχο *Gram*-αρνητικό βακτήριο που απομονώθηκε από τις αιμοκαλλιέργειες, με συχνότητα

από 23.5 περιπτώσεις ανά 100 000 πληθυσμού το 1985, αυξανόμενο σε 79.1 περιπτώσεις ανά 100 000 πληθυσμού το 2006.^{23,28-34}

Τα συχνότερα Gram- αρνητικά βακτήρια που ευθύνονται για την εκδήλωση σήψης ορίζονται τα εντεροβακτηριακά. Συγκεκριμένα, η *Escherichia coli* αποτελεί το 13% του συνόλου των παθογόνων και η *Klebsiella pneumoniae* αντιστοιχεί στο 8% του συνόλου. Η κατάταξη συνεχίζεται με το Gram - αρνητικό βακτήριο *Pseudomonas aeruginosa*, το οποίο διαπιστώνεται περίπου στο 8% των παθογόνων και ακολουθεί το *Acinetobacter spp*, το οποίο αναγνωρίζεται στο 6% όλων των παθογόνων.³¹⁻³³

Στην κατηγορία των Gram θετικών κόκκων, ο *Staphylococcus aureus* ενοχοποιείται για το 50% των λοιμώξεων από Gram θετικούς κόκκους και ακολουθεί ο *Streptococcus pneumoniae*. Τέλος, ο *Enterococcus spp* απομονώνεται σε μικρό ποσοστό λοιμώξεων.³¹⁻³³

Αλλαγές στην επίπτωση σηπτικών επεισοδίων από μύκητες διαπιστώνεται από αρκετά κέντρα. Στη μελέτη από Ισπανία αναφέρεται σταθερή αύξηση των μυκηταιμιών καθ' όλη την διάρκεια παρατήρησης, με σταδιακή αύξηση του non-albicans *Candida spp*. Η συνολική επίπτωση των μυκηταιμιών ήταν 1.7 ανά 100 000 πληθυσμού το 1985 και 12.5 ανά 100 000 περιπτώσεων το 2006. Παρομοίως, κατά τη μελέτη από τις ΗΠΑ παρατηρήθηκε 200% αύξηση της επίπτωσης σηπτικών επεισοδίων οφειλόμενων σε μύκητες. Η αυξημένη συχνότητά τους εκδηλώνεται, κυρίως, στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Η κλιμάκωση της επίπτωσης επιτελείται με ταχύ ρυθμό. Το γεγονός αυτό, αντανακλά την αύξηση της συχνότητας των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και την κατάχρηση των αντιβιοτικών φαρμάκων. Τα στελέχη *Candida spp* ευθύνονται για το 5% των σηπτικών επεισοδίων. Παράλληλα, διαπιστώνεται επικίνδυνη αύξηση της συχνότητας ταυτοποίησης των στελεχών *Candida glabrata* και *Candida krusei* σε σχέση με την *Candida albicans*, η οποία κατείχε, έως τώρα, την πρώτη θέση.³⁰⁻³⁴

Υπάρχει διένεξη μεταξύ των ερευνητών για τις αλλαγές στην επίπτωση των μικροβιαμιών από αναερόβιους μικροοργανισμούς. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την συχνότητα των λοιμώξεων που οφείλονται σε αναερόβια βακτήρια και δεν διαπιστώνεται σταθερό πρότυπο επίπτωσης τους σε παγκόσμιο επίπεδο. Τα αναερόβια βακτήρια είναι ένα σχετικά σπάνιο αίτιο σήψης στα οποία αποδίδεται το 1% περιπτώσεων σήψης στις ΗΠΑ κατά την περίοδο 1979-2000, και το 4,1% των σηπτικών επεισοδίων στην Ισπανία κατά την διάρκεια της μελέτης (1985-2006).³¹

Παρ' όλα αυτά, η διεξαγωγή μίας πρόσφατης μελέτης αναθεωρεί εκ νέου την ταξινόμηση των μικροβιολογικών αιτιολογικών παραγόντων.³² Η μελέτη περιλάμβανε 14.000 ΜΕΘ και ασθενείς σε 75 χώρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, τα Gram αρνητικά βακτήρια απομονώθηκαν σε ποσοστό 62% των ασθενών με θετικές καλλιέργειες σε αντιπαράθεση με τα Gram θετικά, τα οποία ταυτοποιήθηκαν στο 47% των ασθενών με θετικές καλλιέργειες. Οι μύκητες απομονώθηκαν στο 19% των ασθενών. Η διαπίστωση αυτή δύναται να αποτυπώνει την πιθανή και μελλοντική υπερίσχυση και επικράτηση των Gram αρνητικών βακτηρίων. Ασθενείς με μακροχρόνια παραμονή στη ΜΕΘ είχαν λοιμώξεις που οφείλονταν σε ανθεκτικούς μικροοργανισμούς, κυρίως από *Staphylococci*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas species*, και *Candida species*. Σε μελέτες, οι οποίες αφορούσαν ουδετεροπενικούς ασθενείς, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ της συχνότητας απομόνωσης Gram θετικών και Gram αρνητικών μικροοργανισμών.³²

Η απομόνωση και ταυτοποίηση του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού αποτελεί πρόκληση, ενώ η ανάδειξη της μικροβιολογικής ταυτότητας του παθογόνου δεν είναι πάντα εφικτή. Στο 50% των περιπτώσεων δε δύναται να ταυτοποιηθεί ο υπεύθυνος μικροοργανισμός. Οι καλλιέργειες αίματος αναδεικνύονται θετικές μόνο στο 1/3 των περιστατικών ενώ άλλο 1/3 των περιπτώσεων χαρακτηρίζεται από αρνητικές καλλιέργειες από όλες τις εστίες λήψης.³¹

3.4. Σήψη και εστία λοίμωξης

Η σήψη πυροδοτείται από λοιμώξεις της κοινότητας και ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις. Η ηλικία επηρεάζει σημαντικά το είδος της λοίμωξης και τον υπεύθυνο μικροοργανισμό σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Από δευτερογενή ανάλυση των δεδομένων από την διεθνή μελέτη παρατήρησης EPIC II, οι ασθενείς με λοίμωξη αποτελούσαν το 51,4% του πληθυσμού μελέτης και από αυτούς σχεδόν οι μισοί (48,7%) ήταν άνω των 65 ετών. Δεν υπήρχε διαφορά στην βαρύτητα της νόσου ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες (18–44, 45–64, 65–74, 75–84, ≥85), ωστόσο, η ηλικία άνω των 85 ετών ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για νοσηλεία σε ΜΕΘ και θανάτου κατά την νοσηλεία. Η μελέτη ανέδειξε ότι ασθενείς μεγαλύτεροι από 85 ετών είχαν λιγότερες αιματογενείς λοιμώξεις και λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), αλλά περισσότερες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Επιπλέον, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών απομονώνονται πιο συχνά gram-αρνητικά βακτήρια και στην κατηγορία αυτή των ασθενών η θνητότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη.³³

Οι συχνότερες λοιμώξεις που προκαλούν την εκδήλωση του σηπτικού συνδρόμου είναι οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, οι οποίες αφορούν τα 2/3 των περιπτώσεων. Η επίπτωση της πνευμονίας αυξάνει σημαντικά με την ηλικία. Αν και 1 στις 1000 περιπτώσεις λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού χρειάζονται νοσηλεία, η αναλογία αυξάνεται σε 12 ανά 1000 ασθενείς σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών και εκτοξεύεται σε 33 ανά 1000 ασθενείς που διαβιούν σε μονάδες φροντίδας. Το 50% των ενηλίκων με πνευμονία κοινότητας (CAP) είναι άνω των 65 ετών, ενώ με σοβαρή σήψη παρουσιάζει το 1/3 των ασθενών με CAP που εισέρχονται στο ΤΕΠ. Ο *Streptococcus pneumoniae* είναι ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας για CAP, αν και στους μισούς ασθενείς δεν απομονώνεται κάποιος συγκεκριμένος μικροβιακός παράγοντας. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια προδιαθέτει για πνευμονία από *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* και *Legionella pneumophila*. *Chlamydomphila pneumoniae* και ιοί συμπεριλαμβανομένου του ιού της γρίπης, ρινοϊών και ανθρώπινου metarpeumonivirus, συχνά, ενοχοποιούνται για CAP.³⁴

Οι δεύτερες σε συχνότητα λοιμώξεις που σχετίζονται με σηπτικό σύνδρομο είναι οι λοιμώξεις ουροποιητικού. Σχεδόν το 25% των σηπτικών επεισοδίων προέρχονται από το ουροποιητικό σύστημα. Τα πιο συχνά παθογόνα που ευθύνονται για ουροσήψη είναι *Escherichia coli* (50%), ενώ

ακολουθεί *Proteus* (15%), *Enterobacter* (15%), *Klebsiella* (15%), *Pseudomonas aeruginosa* (5%), *candida* και *gram-θετικά βακτήρια* (15%). Εκτιμάται ότι η θνητότητα από ουροσήψη κυμαίνεται από 30% με 40%.³³⁻³⁶

Η πρωτοπαθής βακτηριαμία χωρίς ύπαρξη σαφούς προδιαθεσικού παράγοντα σχετίζεται μέχρι και στο 20% των σηπτικών επεισοδίων. Η βακτηριαμία σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς συσχετίζεται με την παρουσία κεντρικών φλεβικών γραμμών με πιο συχνό αιτιολογικό παθογόνο το Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).³⁷

Έπονται, ως λοιμογόνες εστίες σε σήψη, οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (20%) με δραματική αύξηση τις τελευταίες δυο δεκαετίες των λοιμώξεων από *Clostridioides (clostridium) difficile* (CDI). Πάνω από 80% θανάτων σχετιζόμενων με CDI αφορά άτομα άνω των 65 ετών. Αν και η ηλικία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για CDI, οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης λόγω συχνής λήψης αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, πιο συχνής διάδρασης με το σύστημα υγείας, ανοσοκαταστολής και συννοσηρότητας. Οι υποτροπές είναι πολύ συχνές (30%-40%) ενώ άλλοι παράγοντες κινδύνου πέρα από την ηλικία είναι το γυναικείο φύλο, η χρήση αντιβιοτικών, η λήψη αναστολέων της αντλίας των πρωτονίων (PPIs) και η χορήγηση κορτικοειδών μέσα σε διάστημα 90 ημερών από την διάγνωση της CDI.³⁸ Τέλος, αναγνωρίζονται οι λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μοριών (7%). Στον Πίνακα 10 παραθέτονται δεδομένα σχετικά με την λοιμόγονο εστία του σηπτικού επεισοδίου και του πιθανού παθογόνου μικροοργανισμού.³⁹

Τα συχνότερα αίτια σήψης διαφοροποιούνται στην κατηγορία των ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Η σειρά συχνότητας περιλαμβάνει την πνευμονία του αναπνευστήρα, τη λοίμωξη από ενδαγγειακούς καθετήρες και τις λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιογεννητικού.³³

Ωστόσο, σε ποσοστό έως και 40% των σηπτικών επεισοδίων, γενικά, δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένος βακτηριακός παράγοντας. Επιπροσθέτως, στη σύγχρονη εποχή, και ειδικά επί ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, έχει αυξηθεί σημαντικά η επίπτωση της σήψης μυκητιασικής αιτιολογίας (κυρίως από στελέχη *Candida spp*). Επιπλέον, οι ιοί και κυρίως ο ιός της γρίπης δύναται να προκαλέσει την εκδήλωση σηπτικού συνδρόμου (Πίνακας 11). Η πανδημία της γρίπης από το στέλεχος A(H1N1)pdm09 και πρόσφατα του κοροναϊού SARS-19 υπογράμμισε τον ρόλο των ιών στην παθογένεια της σήψης. Στον Πίνακα 11 παραθέτονται οι ιοί που ευθύνονται για τις περισσότερες νοσηλείες σε ΜΕΘ με την κλινική τους εικόνα και την διαγνωστική διερεύνηση.

Πίνακας 10: Σήψη-εστία λοίμωξης και πιθανά παθογόνα³⁹

Εστία λοίμωξης	Κλινικό σύνδρομο	Πιο πιθανά παθογόνα
Αναπνευστικό	Πνευμονία κοινότητας	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> <i>Influenza A and B</i>
	Πνευμονία σχετιζόμενη με νοσηλευτικά ιδρύματα	<i>Gram-negative enteric bacilli</i> , <i>S aureus</i> , <i>P. aureginosa</i>
	Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς	<i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Aspergillus</i> , <i>mucormycosis</i> , <i>Histoplasmosis</i> , <i>Cryptococcosis</i> , <i>Coccidioidomycosis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Επιπλακείσα λοίμωξη με παραπνευμονική συλλογή	Πολυμικροβιακές λοιμώξεις, <i>S.pneumoniae</i> , <i>Streptococcal species</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Gram - enteric bacilli</i>
Λοίμωξη αιματικής ροής	Πνευμονικό απόστημα	<i>Anaerobes</i> , <i>gram +cocci</i>
	Βακτηριαμία χωρίς εμφανή εστία	<i>Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli</i>
	Δευτερογενής βακτηριαμία (ενδοφλέβιοι καθετήρες , IDU κτλ)	<i>Staphylococcus epidermiditis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>gram - enteric bacilli</i>
	Υψηλού κινδύνου για μυκηταίμια	<i>C. albicans</i> , <i>non-albicans Candida species</i>
	Υποψία ενδοκαρδίτιδας	<i>Streptococcal species</i> , <i>Enterococcal species</i> , <i>Staphylococcal species</i> , <i>Gram-negative enteric bacilli</i> , <i>Candida species</i>
Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων	Κυτταρίτις, περιτονίτιδα, μυοσίτιδα, οστεομυελίτιδα σε ανοσοεπαρκείς	<i>Streptococcal species (esp Group A)</i> , <i>S. aureus</i> , <i>anaerobes</i>
	Κυτταρίτις, περιτονίτιδα, μυοσίτιδα, οστεομυελίτιδα σε ανοσοανεπαρκείς, ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη, με περιφερική αγγειακή νόσο	Σε προσθήκη των παραπάνω: <i>Gram - enteric bacilli</i> , <i>polymicrobial infection</i> , <i>Pseudomonas aureginosa</i>
	Toxic shock σύνδρομο	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Λοιμώξεις ουροποιογενετικού συστήματος	Κυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter species</i> , <i>Proteus species</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
	πυόνεφρος	<i>Group B beta hemolytic streptococci</i> , <i>Gramnegative enteric bacilli</i> , <i>anaerobes</i>
Λοιμώξεις ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα)	Μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, Ενδοκράνιο απόστημα	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningiditis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Gramnegative bacilli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>

Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις	Χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα ,παγκρεατικό απόστημα, σκωληκοειδίτιδα, εκκολπωματίτιδα, απόστημα, ηπατικό απόστημα, ρήξη σπλάγχνου με δευτεροπαθή περιτονίτιδα	<i>E. coli, K. pneumoniae, Bacteroides fragilis, C. albicans</i>
	Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα	<i>Gram-negative enteric bacilli, Gram-positive cocci</i>
	Περιτονίτιδα σχετιζόμενη με περιτοναϊκή διάλυση	<i>Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli</i>
	Κολίτιδα σχετιζόμενη με λήψη αντιβιοτικών	<i>Clostridium difficile</i>
Άλλες λοιμώξεις	Εμπύρετη ουδετεροπενία	<i>Aerobic Gram-negative bacilli, Gram-positive cocci</i>
	Ασθενείς με ασπληνία (μετεγχειρητική , με δρεπανοκυτταρική αναιμία κτλ)	<i>S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae, Salmonella typhi</i>
	Ζωονόσοι και άλλες σπάνιες λοιμώξεις	<i>Yersinia pestis (plague), tularemia, Vibrio vulnificus and parahemolyticus, hantavirus cardiopulmonary syndrome, ehrlichiosis, rickettsial infections, anthrax, Strongyloides and other parasitic infections</i>

Πίνακας 11: Ιοί που ευθύνονται για τις περισσότερες νοσηλείες σε ΜΕΘ-κλινική τους εικόνα - διαγνωστική διερεύνηση.

Ιοί	Κλινικά χαρακτηριστικά	Διαγνωστική προσέγγιση
Adenoviruses	Αναπνευστικό, ΓΕΣ, ΚΝΣ, οφθαλμοί	PCR σε ρινοφαρυγγικό/στοματοφαρυγγικό δείγμα
Epstein-Barr virus	Ανώτερο αναπνευστικό, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία	Περιφερικό αίμα/ορολογικός έλεγχος
Ebola	Αιμορραγικές εκδηλώσεις	PCR, ορολογικός
Coronavirus	Ανώτερο αναπνευστικό-σοβαρή νόσηση	PCR, ορολογικός
CMV	Κλινική εικόνα όμοια με σήψη	ορολογικός, PCR σε σωματικά υγρά
Enterovirus	Σηπτική συνδρομή, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα	PCR
Influenza virus	Ανώτερο αναπνευστικό, πυρετός, μυαλγίες, αρθραλγίες, κεφαλαλγία, βήχας, πνευμονία	ορολογικός, καλλιέργεια ιού από δείγμα φάρυγγα, PCR σε ρινοφαρυγγικό/στοματοφαρυγγικό δείγμα
HIV	οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονία, σήψης	ορολογικός (ανίχνευση αντισωμάτων anti-HIV και p24 αντιγόνου), PCR
HSV	Αναπνευστικό, πνευμονία, βλεννογόνοι, γενετικό, επιτεφυκίτιδα, εγκεφαλίτιδα	PCR, εγκεφαλονωτιαίο υγρό
Measles	Πρόδρομα συμπτώματα πυρετού, κακουχία, κόρυζα, κηλίδες Koplik	ορολογικός, PCR
Mimivirus	Αναπνευστικό πνευμονία	ορολογικός, PCR
Parainfluenza	Αναπνευστικό, λαρυγγίτιδα	PCR σε ρινοφαρυγγικό/στοματοφαρυγγικό δείγμα
RSV	Βρογχιολίτιδα, πνευμονίτιδα	PCR σε ρινοφαρυγγικό/στοματοφαρυγγικό δείγμα
Rhinovirus	Αναπνευστικό	PCR
Severe acute respiratory syndrome–coronavirus	ΣΗΨΗ, ARDS, Οξεία σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια	PCR σε ρινοφαρυγγικό/στοματοφαρυγγικό δείγμα
VZV	Εξάνθημα, έρπης ζωστήρας, αναπνευστικό, πνευμονία εγκεφαλίτις	PCR σε ρινοφαρυγγικό/στοματοφαρυγγικό δείγμα, ή από υγρό πομφόλυγας
Zika virus	Πυρετός, εξάνθημα, αρθραλγία, επιτεφυκίτιδα, σήψη, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré	PCR πλάσμα, εγκεφαλονωτιαίο, ούρα, σίελο, αμνιακό υγρό και ιστικό δείγμα/ ορολογικός έλεγχος

HIV Human immunodeficiency virus, VZV Varicella zoster virus, RSV Respiratory syncytial virus, PCR Polymerase chain reaction, ARDS acute respiratory distress syndrome, ΓΕΣ: γαστρεντερικού, ΚΝΣ κεντρικό νευρικό σύστημα

3.5. Λοιμώξεις και αυξημένη CPK

Σε ασθενείς με σήψη, η αύξηση της CK είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να είναι απότοκος μη ειδικών αιτιών όπως το ρίγος, ο πυρετός, και η παρατεταμένη ακινησία.⁸ Παράλληλα, πιο ειδικές αιτίες όπως η υπόταση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η υποφωσφαταιμία, η ιστική υποάρδευση, η υπερθερμία, η υποξία, η αφυδάτωση, η οξέωση και τα φάρμακα μπορούν να συμβάλλουν σε αύξηση της κρεατινικής κινάσης σε σοβαρή λοίμωξη. Σε ασθενείς με ραβδομύλυση, το 11,2% φαίνεται να είναι λοιμώδους αιτιολογίας (Πίνακας 12-13).

3.5.1. CPK και ιογενείς λοιμώξεις

Η αύξηση της CK καθώς και η ραβδομύλυση έχουν συνδεθεί με λοιμώξεις τόσο ιογενής όσο και βακτηριακές. Ιοί όπως influenza A and B, Coxsackievirus, Epstein-Barr, herpes simplex, parainfluenza, adenovirus, echovirus, human immunodeficiency virus και cytomegalovirus έχουν πιο συχνά συσχετιστεί με ραβδομύλυση.^{40,41}

Ο ιός της γρίπης εμφανίζεται στο βόρειο ημισφαίριο τον χειμώνα με τα τυπικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν πυρετό, κεφαλαλγία, βήχα και ρινόρροια. Οι μυαλγίες είναι συχνό σύμπτωμα και είναι κυρίως διάχυτες. Οι περισσότερες περιπτώσεις γρίπης εμφανίζονται με συμπτωματολογία από το ανώτερο αναπνευστικό, ωστόσο μπορεί να επιπλακούν με μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα και μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Η μυοσίτιδα από γρίπη έχει αιφνίδια και όψιμη έναρξη, είναι εντοπισμένη (γαστροκνημία) και αφορά το 6% και 34% των παιδιών με γρίπη τύπου A ή B, αντίστοιχα. Η μυοσίτιδα είναι πιο συχνή στη γρίπη τύπου B λόγω της ιικής πρωτεΐνης NB-protein, υπεύθυνης για την είσοδο του ιού στα κύτταρα και για την μυοτροπική συμπεριφορά του ιού της γρίπης τύπου B. Ο ιός της γρίπης φαίνεται να σχετίζεται με το 42% των περιπτώσεων ραβδομύλυσης που οφείλονται σε ιογενή λοίμωξη. Η γρίπη τύπου A προκαλεί πιο συχνά ραβδομύλυση σε σχέση με την γρίπη τύπου B, ενώ είναι πιο συχνή στις γυναίκες και αφορά τόσο παιδιά όσο και ενήλικες. Αν και η επίπτωση της ραβδομύλυσης σε ασθενείς με ιογενή πνευμονία δεν έχει αποσαφηνιστεί, σε μελέτη 63 ασθενών με πνευμονία από γρίπη, ραβδομύλυση διαπιστώθηκε στο 9,5% των ασθενών.^{41,42} Κατά τη διάρκεια της πανδημίας γρίπης το 2009 από **H1N1**, φαίνεται η μυοσίτιδα να είναι πιο συχνή, δεδομένου ότι το 62% των ασθενών με πνευμονία και αναπνευστική ανεπάρκεια παρουσίασαν ήπια με μέτρια αύξηση της CPK.^{41,42,54}

Οι **εντεροϊοί**, συμπεριλαμβανομένων των coxsackieviruses (group A και B) και ECHO (enteric cytopathogenic human orphan virus), μπορούν αν προκαλέσουν μωσσίτιδα. Οι κύριοι υπεύθυνοι της ομάδας των εντεροϊών είναι οι coxsackieviruses B, με κύρια κλινική εκδήλωση την πλευροδυνία (γνωστή και ως νόσο του Bornholm). Η λοίμωξη τυπικά εμφανίζεται σε παιδιά κατά την διάρκεια του καλοκαιριού ή του φθινόπωρου.

Η ραβδομύλωση από **coxsackievirus και ECHO** είναι γενικά σπάνια. Οι περιπτώσεις οφειλόμενες σε coxsackie εμφανίζονται σε όλο το εύρος των ηλικιών (9-57ετών) με αναλογία αντρών/γυναικών 0,6. Οι κύριοι υπεύθυνοι ορότυποι είναι οι A9, A16, και B2-B6. Στη κατηγορία αυτοί των εντεροϊών, η αύξηση της CPK μπορεί να είναι συχνή είτε στα πλαίσια μυοκαρδίτιδας (κυρίως από coxsackie group B) ή μωσσίτιδας.^{43,44}

Οι ηπατοτρόποι ιοί, επίσης, σχετίζονται με ποικιλία μυοσκελετικών συνδρόμων συμπεριλαμβανομένου της ρευματικής πολυμυαλγίας, της κρουσφαιριναιμίας και της πολυαρθρίτιδας. Έχουν δημοσιευθεί περιπτώσεις hepatitis B virus (**HBV**) λοίμωξης, με αντιγόνο επιφανείας (HBsAg) θετικό αντιγόνο και μωσσίτιδα, με συσχέτιση της βαρύτητας της τελευταίας με τις υποτροπές της λοίμωξης. Η λοίμωξη από hepatitis C virus (**HCV**) σχετίζεται με μωσσίτιδα και αύξηση CPK στα πλαίσια ενεργοποίησης αυτοάνοσου μηχανισμού ή λόγω της θεραπείας με ιντερφερόνη.⁴⁸⁻⁵⁰

Όσον αφορά τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (**HIV**), φαίνεται ότι η μυϊκή προσβολή κατά την διάρκεια της λοίμωξης είναι χαμηλή (1%) και δύναται να παρατηρηθεί σε όλα τα στάδια της ανοσοκαταστολής (κυρίως όμως στις περιπτώσεις με $CD4 < 100 \text{ cells/mm}^3$). Έχουν περιγραφεί διάφορα νευρομυϊκά σύνδρομα σε ασθενείς με **HIV** λοίμωξη όπως:

- πολυμωσσίτιδα
- μωσπάθεια από φάρμακα, κυρίως με nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) όπως η zidovudine
- ευκαιριακές λοιμώξεις με προσβολή των μυών (τοξοπλάσμωση)
- αγγειίτιδα
- ραβδομύλωση επαγόμενη από τον ίδιο τον ιό HIV
- σπάνιες περιπτώσεις μωσσίτιδας με έγκλειστα (inclusion body myositis - IBM).⁵¹⁻⁵³

Ο ιός HTLV-1 είναι το αίτιο T-cell λευχαιμίας/λεμφώματος και της σπαστικής τροπικής παραπάρεσης λόγω μυελοπάθειας από τον ιό. Φαίνεται ότι ο μηχανισμός μωσσίτιδας είναι ανοσολογικά επαγόμενος και ανάλογος με αυτόν που προκαλείται από τον ιό HIV⁴⁰.

Στη πρόσφατη πανδημία SARS-CoV-2 φαίνεται η CPK, κυρίως η CK-MB, να αυξάνεται στα πλαίσια καρδιακής συμμετοχής στην λοίμωξη και σε ποσοστό που πλησίαζε το 20% των ασθενών. Στους ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα εμφάνισης οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οξείας νεφρικής βλάβης (AKI) καθώς και θανάτου (4%). Μάλιστα σε οδηγίες που εκδόθηκαν από το Massachusetts General Hospital στους υγειονομικούς, αύξηση της CPK>2 φορές την ανώτερης φυσιολογικής τιμής σχετίζεται με δυσμενή εξέλιξη της νόσου⁵⁴ (εικόνα 6).

Εικόνα 6: παράγοντες κινδύνου για δυσμενή εξέλιξη νόσου Covid-19

Παράγοντες κινδύνου για δυσμενή εξέλιξη νόσου Covid-19		
Επιδημιολογικά δεδομένα	Ζωτικά σημεία	Εργαστηριακά δεδομένα
Ηλικία > 65 Προϋπάρχουσα αναπνευστική νόσο Χρόνια νεφρική νόσος Σακχαρώδης διαβήτης με A1c > 7.6% Ιστορικό υπέρτασης Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου Παχυσαρκία (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) Θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες Ιστορικό μεταμόσχευση ή άλλου είδους ανοσοκαταστολής HIV λοίμωξη (ιαμμία ή CD4 <200)	Αναπνευστική συχνότητα > 24 αναπνοές/min Καρδιακή συχνότητα > 125 beats/min SpO ₂ $\leq 93\%$ σε αέρα περιβάλλοντος FiO ₂ = 21% PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg	D-dimer > 1000 ng/mL CPK > 2 φορές πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή CRP > 100 mg/dl LDH > 245 U/L Αύξηση της τροπονίνης Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων κατά την εισαγωγή < 0.8 Φερίτινη > 500 ug/L

CRP: C-reactive protein, LDH: Lactate dehydrogenase, BMI: Body Mass Index, A1C: Hemoglobin A1c, HIV: human immunodeficiency virus, CD4 (cluster of differentiation 4) T lymphocytes, FiO₂: κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου

Πληθώρα άλλων ιών έχουν περιγραφεί ως αίτιο μυοσίτιδας και/ή ραβδομύωσης, μεταξύ των οποίων είναι: αδενοϊοί, parainfluenza ιοί και αναπνευστικοί ιοί. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, προηγούνται συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό ή το γαστρεντερικό. Άλλοι ιοί συνδεόμενοι με περιστατικά μυοσίτιδας είναι οι ερπητοϊοί όπως ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ιός Epstein-Barr (EBV), ο ιός του απλού έρπητα (HSV), ο ιός του έρπητα ζωστήρα (VZV). Ο EBV σχετίζεται με πρόκληση τόσο θανατηφόρου μυοκαρδίτιδας όσο και ραβδομύωσης με οξεία νεφρική βλάβη.^{45,46,55}

Ο ιός του Δάγγειου πυρετού έχει συσχετιστεί με μυαλγίες και μυοσίτιδα. Επιπλέον, υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές και για άλλους ιούς όπως paramyxovirus (παρωτίτιδας), parvovirus B19 και τον ιό του Δυτικού Νείλου.⁵⁵

3.5.2. Λοιμώδης πυογενής μυοσίτιδα

Η λοιμώδης πυογενής μυοσίτιδα (Πίνακας 12-14) (PIM - purulent infectious myositis -γνωστή παλαιότερα ως βακτηριακή πυομυοσίτιδα) ορίζεται ως η ενδομυϊκή βακτηριακή φλεγμονή που δεν οφείλεται σε κατά συνέχεια ιστού λοίμωξη μαλακών μορίων ή οστού, ούτε σε διατιτραίνον τραύμα. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται σε αιματογενή διασπορά του *S. aureus*. Παλαιότερα αναφέρονταν ως τροπική πυομυοσίτιδα λόγω της επικράτησης της στις τροπικές περιοχές. Ωστόσο, η επίπτωσή της έχει αυξηθεί τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, κυρίως λόγω της αύξησης του πληθυσμού με κάποιου είδους ανοσοανεπάρκεια, όπως HIV, κακοήγη νεοπλάσματα με χημειοθεραπείες, αυτοάνοσα νοσήματα με ανοσοκατασταλτική αγωγή, κ.τλ. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο *S. aureus* ευθύνεται για το 90% των περιπτώσεων PIM στις τροπικές περιοχές και το 70% στις ΗΠΑ. Συχνός παθογόνος παράγοντας είναι ο *MRSA* με Panton Valentine leucocidin genes και παρουσιάζεται με σοβαρή κλινική εικόνα και επιπλοκές. Το 2^ο πιο συχνό αίτιο PIM είναι οι *Streptococci* ομάδας A, ενώ οι *Streptococci* άλλων ομάδων B, C, and G *streptococci* και ο *S. Pneumoniae* είναι σχετικά σπάνια αίτια. Οι *Streptococci B (S. agalactiae)* προκαλούν περιστασιακά PIM και νεκρωτική περιτονίτιδα σε διαβητικούς ασθενείς. Άλλα βακτηριακά παθογόνα σχετιζόμενα με PIM είναι gram-αρνητικοί bacilli, αναερόβια βακτήρια (όπως *Clostridium spp.*), *Bartonella spp.* και *Mycobacterium spp. (M. tuberculosis, M. avium complex)*. Το *Fusobacterium necrophorum* μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο Lemierre's με σηπτική θρόμβωση της σφαγίτιδας φλέβας και παρουσία σηπτικών μυϊκών εμβόλων και PIM. Επίσης, υπάρχουν αναφορές PIM από *Fusobacterium nucleatum*. Άλλο παθογόνο αίτιο είναι ο *Actinomyces myositis* σε έδαφος κακής στοματικής υγιεινής, σακχαρώδους διαβήτη και κατάχρησης αλκοόλ. Οι gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί (όπως *Salmonella, Bartonella*) και οι μύκητες (όπως *Candida spp., Cryptococcus neoformans*) αφορούν, κατά κύριο, λόγο ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (Πίνακας 13).⁵¹⁻⁶¹

3.5.3. Απόστημα ψοΐτη

Στο φάσμα βακτηριακών λοιμώξεων με μυοσκελετική προσβολή εντάσσεται το απόστημα ψοΐτη με κύριο αιτιολογικό παθογόνο παράγοντα τον *S. aureus* μετά από αιματογενή διασπορά (80%-90% των περιπτώσεων). Άλλα παθογόνα που σχετίζονται με απόστημα ψοΐτη είναι *streptococci* όπως *S. pneumoniae, S. milleri*, ή ομάδα A *streptococci* και, σπάνια, *Escherichia coli, Pseudomonas, Haemophilus, Proteus*, ή *Pasteurella species*. Τα δευτερογενή αποστήματα ψοΐτη ορμώνται από

ενδοκοιλιακές δομές, είναι, συνήθως, πολυμικροβιακά και εκπροσωπούν την ενδοκοιλιακή χλωρίδα (gram-αρνητικά βακτήρια, όπως *E. coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Klebsiella* species, streptococci, *Enterococcus* spp., όσο και αναερόβια *Clostridium* spp. και *Bacteroides* spp). Σπονδυλοδισκίτιδα από *S. aureus* ή *M. tuberculosis* μπορεί να σχετίζεται με απόστημα ψοΐτη, με πιο σπάνια υπεύθυνα παθογόνα τα *Salmonella*, *Brucella*, *Nocardia*, *Coxiella burnetii* ή μύκητες, όπως *Blastomyces dermatitidis* ή *Coccidioides immitis*.^{55,61-65}

3.5.4. Βακτηριακή μυοσίτιδα

Η οξεία βακτηριακή μυοσίτιδα (Πίνακας 12), ως διάχυτη μυϊκή προσβολή χωρίς παρουσία αποστήματος, είναι λιγότερο συχνή από την PIM και το απόστημα ψοΐτη. Η βακτηριακή μυοσίτιδα προσβάλλει, κυρίως, ενήλικες και παρόλο που αναφέρονται περιπτώσεις από σταφυλόκοκκο, ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας είναι ο στρεπτόκοκκος. Ο *S. aureus* μπορεί να επάγει διάχυτη μυοσίτιδα με συνοδό ραβδομύωση ενώ διαπιστώνεται, συχνά, ως λοιμογόνο αιτία σε ασθενής με HIV.^{51,69}

Οι **στρεπτόκοκοι της ομάδας A (GAS)** εκδηλώνονται με μυϊκή προσβολή συμπεριλαμβανομένου της PIM, της υποξείας μυοσίτιδας, της οξείας μυοσίτιδας και της κακοήθους μυοσίτιδας με αυξανόμενη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, αντίστοιχα. Η νεκρωτική μυοσίτιδα από GAS (στρεπτοκοκκική μυονέκρωση ή αυτόματα στρεπτοκοκκική γαγγραινώδη μυοσίτιδα) εκπροσωπεί την βαρύτερη κλινική εκδήλωση με υψηλή θνητότητα, ενώ αφορά, κυρίως, νεαρούς ενήλικες (άντρες /γυναίκες 2:1) χωρίς ιστορικό πρόσφατου τραύματος ή ανοσοκαταστολής. Η πύλη εισόδου του μικροβίου δεν είναι εμφανής, αν και πολλές φορές ενοχοποιείται ο φάρυγγας. Η κλινική εικόνα ξεκινά με πρόδρομα συμπτώματα, όπως γριπώδη συνδρομή, εξάνθημα, μυαλγίες και εξελίσσεται με εντοπισμένο μυϊκό πόνο, πυρετό και μυϊκή διόγκωση, με αιφνίδια, στη συνέχεια, εμφάνιση βακτηριαιμίας, toxic shock συνδρόμου, πολυοργανικής ανεπάρκειας και συνδρόμου διαμερίσματος. Θετικές αιμοκαλλιέργειες αναφέρονται στο 88% των περιπτώσεων και, συχνά, είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση από την νεκρωτική περιτονίτιδα και τη λοίμωξη μαλακών μορίων, χωρίς να αποκλείεται η συνύπαρξη και των δύο κλινικών οντοτήτων.^{51,70}

Οι **στρεπτόκοκοι της ομάδας B**, κυρίως ο *S. Agalactiae*, μπορούν να προκαλέσουν τόσο PIM, όσο και μυοσίτιδα. Η προσβολή αφορά, κυρίως, άτομα με υποκείμενα νοσήματα: σακχαρώδη διαβήτη, περιφερική αγγειοπάθεια, κακοήθεια, κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης και ανοσοκαταστολή.⁷¹⁻⁷³

Η **κλωστηριδιακή μυνέκρωση**, γνωστή και ως αερογόνος γάγγραινα, συνήθως, οφείλεται στο *C. Perfringens*. Η κλωστηριδιακή λοίμωξη εμφανίζεται, κυρίως, σε τραύματα με επιμόλυνση από το έδαφος, σε χειρουργεία εντέρου ή χοληφόρου δέντρου, σε σηπτικές εκτρώσεις, σε περιφερική αγγειακή νόσο, κυρίως, των άκρων, σε παρεντερική χορήγηση φαρμάκων χωρίς τήρηση αντισηπτικών μέτρων (π.χ. αδρεναλίνη) και στην χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών (π.χ. ηρωίνης). Κύριο γνώρισμα των περιπτώσεων είναι η επιμόλυνση του πεδίου με *Clostridium spp.* καθώς και η παρουσία νεκρωμένων ιστών. Η παρουσία ξένου σώματος είναι επιπλέον παράγοντας κινδύνου. Το αναερόβιο περιβάλλον ευνοεί την μετατροπή των σπόρων του κλωστηριδίου σε βλαστική μορφή και η τοξίνη που παράγει η τελευταία είναι υπεύθυνη για την ιστική καταστροφή και τις συστηματικές εκδηλώσεις. Η αυτόματη κλωστηριδιακή μυνέκρωση, χωρίς πρότερο τραυματισμό, οφείλεται στο *Clostridium septicum* και σχετίζεται με παθολογία εκ του γαστρεντερικού συστήματος όπως είναι ο καρκίνος εντέρου, ο ειλεός και η ουδετεροπενική εντεροκολίτιδα. Άλλα *Clostridium spp.* (*C. novyi*, *C. histolyticum*, και *C. sordellii*) προκαλούν σπανιότερα αερογόνο γάγγραινα. Η κυρίαρχη κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από πόνο οίδημα και εκροή υγρού ώρες ή και μέρες (6 ώρες με 3 ημέρες) μετά τον τραυματισμό. Το τραύμα αρχικά είναι ωχρό και, στη συνέχεια, εμφανίζει υπέρχρωση με αιμορραγικές φυσαλίδες. Η παρουσία αέρα στους ιστούς δίνει την εντύπωση κριγμού.^{51,74,75,82}

Η **μη κλωστηριδιακή μυνέκρωση** οφείλεται σε αναερόβιους στρεπτόκοκκους (*peptostreptococcus*), *S. Aureus*, GAS, *Aeromonas*, ωστόσο, μπορεί να είναι και πολυμικροβιακή. Χαρακτηρίζεται από παρόμοια κλινικά ευρήματα με την κλωστηριδιακή αλλά έχει πιο βραδεία εξέλιξη (3-4 μέρες), υπερκείμενο ερύθημα (όχι ωχρότητα) και πυώδες εξίδρωμα με παρουσία ουδετερόφιλων. Στην περίπτωση της πολυμικροβιακής μυνέκρωσης, το φορτίο είναι πολυμικροβιακό και αποτελείται από αερόβιους και αναερόβιους μικροοργανισμούς (*streptococci Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *E. coli*, *Enterobacter* και *Klebsiella*). Η *Aeromonas hydrophila* προκαλεί μυνέκρωση μετά από τραυματισμό σε υδάτινο περιβάλλον και χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη. Η μυοσίτιδα από *Vibrio vulnificus* συσχετίζεται με έκθεση σε θαλασσινό νερό ενώ η αγγειακή γάγγραινα επιπλέκεται με πολυμικροβιακή επιμόλυνση με μικροοργανισμούς ίδιους με αυτούς που προκαλούν τη μη κλωστηριδιακή μυνέκρωση καθώς και με *Bacillus spp.* και *Proteus spp.*^{51,71,72}

Πίνακας 12: Κλινική εικόνα λοιμώδους μυοσίτιδας διαφόρου αιτιολογίας

	PIM	Αερογόνος γάγγραινα	Στρεπτοκοκκική ομάδα A νεκρωτική μυοσίτιδα	Αναερόβια στρεπτοκοκκική μυοσίτιδα
Προδιαθεσικοί παράγοντες	Σε τροπικές περιοχές και στον αναπτυσσόμενο κόσμο σε ανοσοκαταστολή (HIV, διαβήτης, κακοήθεια)	Τοπικό τραύμα ή χειρουργείο και για το <i>Clostridium septicum</i> υποκείμενη ΓΕΣ βλάβη	Χωρίς υποκείμενες νόσους ή μικρός τραυματισμός	Τοπικός τραυματισμός
Πυρετός	Μέτριος	Μέτριος ως υψηλός	Μέτριος με υψηλός	Μέτριος
Έναρξη	Σταδιακή αύξηση	Οξεία έναρξη συνήθως με 2-3 ημέρες επώασης	Μπορεί να υπάρχουν πρόδρομα συμπτώματα με ακόλουθη οξεία επιδείνωση και μυϊκή προσβολή	Λιγότερο οξεία εμφάνιση σε σχέση με αερογόνο γάγγραινα, 3-4 ημέρες
Συστηματική προσβολή	Μικρή Συστηματικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν στα τελικά στάδια	σημαντική	Μπορεί να συσχετιστεί με toxic Shock-like syndrome	Μόνο μεταγενέστερα στην πορεία της νόσου
πόνος	Τοπικός, μέτριος	Πρώιμος και οξύς	οξύς	Μεταγενέστερα στην πορεία της νόσου
οίδημα	Ελάχιστο έως μέτριο	εξεσημασμένο	Εξεσημασμένο	μέτριο
Κριγμός/αέρας στους ιστούς	Όχι	Ναι	Όχι	Συνήθως όχι
Μυρωδιά	Όχι	δύσοσμη	Όχι	Ήπια- όξινη οσμή
Εμφάνιση	Το δέρμα αρχικά φυσιολογικό – στην συνέχεια οίδημα και ξυλώδη υφή	Χάλκινη εμφάνιση δέρματος με τεταμένες φλύκταινες/φουσαλίδες, ωχρότητα, οίδημα, εστίες νέκρωσης	Υπερκείμενο δέρμα χωρίς συμμετοχή / δέρμα με ιώδη απόχρωση και φουσαλίδες κυρίως με ταυτόχρονη νεκρωτική περιτονίτιδα	ερυθρότητα
μικροοργανισμοί	<i>Staphylococcus aureus</i> και περιστασιακά και άλλη μικροοργανισμοί	<i>Clostridium</i> spp. <i>C.Perfringens</i> <i>C. septic</i>	<i>Group A streptococcus</i>	<i>Streptococci</i> και /ή <i>S. aureus</i>
Διάγνωση	CT scan ή MRI Καλλιέργεια υγρού από παροχέτευση	Χειρουργική διερεύνηση-καλλιέργεια κλωστηριδίων	CT scan ή MRI Χειρουργική διερεύνηση-καλλιέργεια	Χειρουργική διερεύνηση-καλλιέργεια

PIM: Purulent Infectious Myositis (formerly known as tropical pyomyositis) , CT: Computed Tomography, MRI: Magnetic Resonance Imaging

Το *Treponema pallidum* (σύφιλη) προσβάλλει το μυοσκελετικό με την μορφή μυοσίτιδας ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ραβδομύλωσης. Άλλο αίτιο μυαλγίας, μυοσίτιδας και ραβδομύλωσης είναι ο πυρετός των βραχύδων ορέων που οφείλεται στη *Rickettsia rickettsii*, καθώς και σε άλλες ρικέτσιες (*R. conorii*). Βιβλιογραφικές αναφορές υπάρχουν και για μυοσίτιδα σε τουλαραμία με αιτιολογικό παθογόνο την *Francisella tularensis*. Η νόσος του Lyme από *Borrelia burgdorferi* προκαλεί τόσο εντοπισμένη μυοσίτιδα (περικογχικά) όσο και διάχυτη προσβολή. Έχουν

περιγράφει και στην περίπτωση της νόσου Lyme περιστατικά με ραβδομόλυση (Πίνακες 13,15).^{51,80,81} **Μυοσίτιδα οφειλόμενη σε μύκητες** είναι σπάνια, υπάρχον, ωστόσο, βιβλιογραφικές αναφορές με κύρια αιτιολογικά παθογόνα τους *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci* και *Fusarium spp.* Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, αν και δεν αποκλείεται η εμφάνιση νόσου σε ανοσοεπαρκείς. Δεδομένου της αύξησης των περιπτώσεων ανοσοανεπάρκειας στον πληθυσμό (ρευματολογικά νοσήματα, θεραπείες για κακοήθη νεοπλασμάτα, γήρανση του πληθυσμού, σακχαρώδης διαβήτης, κ.τ.λ.), η μυκητιασική μυοσίτιδα εμφανίζεται με αυξημένη επίπτωση. Ως εκ τούτου, η συνύπαρξη γνωστής μυκητιασικής λοίμωξης, ανοσοκαταστολής και κλινικής-εργαστηριακής εικόνας συμβατής με μυοσίτιδα θα πρέπει να εγείρει την υποψία ότι ο μύκητας είναι ο αιτιολογικός παράγοντας. Συνήθως, η μυοσίτιδα είναι απότοκος διάχυτης και συστηματικής προσβολής του οργανισμού, συχνά με συνοδό μυκηταιμία. Η κάντιντα (*C. tropicalis*, *C. krusei* και *C. Albicans*) είναι υπεύθυνη για την πλειοψηφία των περιπτώσεων μυκητιασικής μυοσίτιδας. Οι κλασική κλινική τριάδα είναι: πυρετός, εξάνθημα, μυϊκή ευαισθησία. Οι μύες, συχνά, έχουν διάσπαρτα μικρά μικροαποστημάτια και, σπανιότερα, μεγάλα διακριτά αποστήματα.^{51,74-78}

Οι **μυοσίτιδες από παράσιτα** συνοδεύονται από ηωσινοφιλία και θετικό επιδημιολογικό ιστορικό. Τα παράσιτα που πιο συχνά εγκυστώνονται στους μύες είναι: *Trichinella spp.* (trichinosis), *Taenia solium* (cysticercosis) και *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis). Ωστόσο, μυαλγίες και μυοσίτιδα προκαλούν, σπανιότερα, πλήθος άλλων παρασίτων όπως: *Trypanosoma cruzi* (νόσος του Chaga), *Sarcocystis spp.*, *Microsporidia spp.*, *Toxocara canis*, *Schistosoma spp.*, *Echinococcus spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Spirometra mansonioides* (sparganosis), *Plasmodium falciparum* (ελονοσία) και *Onchocerca Volvulus*.^{51,76,79}

3.5.5. Ραβδομόλυση και λοιμώξεις

Η ραβδομόλυση σχετίζεται, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, με μεγάλο εύρος λοιμώξεων, σε μεγαλύτερο βαθμό με ιογενείς και λιγότερο σε βακτηριακές λοιμώξεις. Οι κύριες ιογενείς λοιμώξεις που μπορεί να επιπλακούν με ραβδομόλυση είναι από: ιούς της γρίπης Α και Β, Coxsackievirus, EBV, HSV, parainfluenza, adenovirus, echovirus, HIV και CMV.⁴⁰

Τα συχνότερα βακτήρια που προκαλούν ραβδομόλυση είναι:

- Λοίμωξη από μυκόπλασμα πνευμονίας

- Βακτηριακή πυομοσίτιδα (έχει αναφερθεί παραπάνω)
- Λοιμώξεις από βακτήρια όπως *Legionella spp*, *Francisella t.* *Streptococcus spp* and *Salmonella spp*, *E .coli*, *Leptospira inter.*, *Coxiella burnetii* (Q fever), *Ehrlichia ch.*, *Staphylococcus spp*, και παράσιτα όπως *Plasmodium Falciparum*.
- Σε ενδοσοκομειακές λοιμώξεις ενοχοποιούνται, κύρια, gram-θετικά μικρόβια. Ως εκ τούτου, οι λοιμώξεις μαλακών μορίων εμφανίζουν συχνότερα αύξηση της κρεατινικής κινάσης. Η *Pseudomonas spp* και άλλα βακτήρια που σχετίζονται, συνήθως, με ενδοσοκομειακή σήψη (όπως *Acinetobacter b*, *Serratia m.*, *Proteus spp*) μπορεί να αποτελέσουν, εξίσου, αίτιο ραβδομύλωσης.⁸³⁻⁹⁰

Είναι γνωστό ότι κάποιοι μικροοργανισμοί προκαλούν μυϊκή βλάβη με άμεση διείσδυση, ενώ άλλοι παράγουν μυτοξίνες (π.χ. *Clostridium perfringens*) ή ουσίες με παρόμοια δράση όπως (τοξίνη Α στρεπτοκόκκων και σταφυλοκόκκων). Άλλοι μικροοργανισμοί έχουν την δυνατότητα παραγωγής κυτολυσινών που προκαλούν καταστροφή των μεμβρανών με απευθείας επίδραση ή με την μεσολάβηση του συμπληρώματος. Επιπλέον, ορισμένα βακτήρια έχουν την ικανότητα να παράγουν φωσφολιπάσες οι οποίες οδηγούν σε ωσμωτική λύση των κυττάρων. Αρκετοί, ωστόσο, ερευνητές εστιάζουν στον ρόλο μορίων, όπως η interleukin-1 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) στην μυϊκή βλάβη κατά την σήψη.⁸³⁻⁹¹

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι συχνή επιπλοκή της σημαντικής αύξησης της CK και της ραβδομύλωσης. Ως πιθανές αιτίες αναφέρονται η άμεση τοξική επίδραση της μυοσφαιρίνης ή η εναπόθεση της τελευταίας στα νεφρικά σωληνάκια, η νεφρική ισχαιμία απότοκος της απελευθέρωσης αγγειοσυσπαστικών μεσολαβητών και η μείωση της σπειραματικής διήθησης.

Η ίδια η βαρύτητα των λοιμώξεων που οδηγούν σε σημαντική αύξηση της CK (όπως toxic shock syndrome) καθώς και η μεταβολική δυσλειτουργία με την πολυοργανική και κυκλοφορική ανεπάρκεια που συνοδεύουν την σήψη/σηπτική καταπληξία μπορούν να εξηγήσουν την αύξηση της θνητότητας σε σηπτικούς ασθενείς με ραβδομύλωση (Πίνακας 15).^{10-13,51,83-91}

Πίνακας 13: Λοιμώδη αίτια μυσστίδας-αυξημένης CPK

Όμαδα μικροοργανισμών	Μικροοργανισμοί
Gram-θετικά βακτήρια	<i>Staphylococcus aureus</i> Group A <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus</i> (groups A, B, C, and G, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. anginosus</i>)
Gram-αρνητικά βακτήρια	<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Burkholderia mallei</i> , <i>B. pseudomallei</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Vibrio vulnificus</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>
Αναερόβια βακτήρια	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Fusobacterium necrophorum</i> and <i>F. nucleatum</i> <i>Streptococcus</i> spp. (anaerobic, e.g., <i>Peptostreptococcus</i>) <i>Veillonella</i> spp.
<i>Mycobacterium</i> spp.	<i>Mycobacterium avium</i> complex <i>Mycobacterium bovis</i> <i>Mycobacterium haemophilum</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Άτυπα βακτήρια	<i>Actinomyces</i> spp. <i>Bacillus</i> spp. <i>Bartonella</i> spp. <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Brucella</i> spp. <i>Coxiella burnetii</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Leptospira</i> spp. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Rickettsia rickettsii</i> and <i>R. conorii</i> <i>Treponema pallidum</i>
Μύκητες	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Candida</i> spp. <i>Coccidioides</i> spp. <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Fusarium</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Παράσιτα	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Echinococcus</i> spp. <i>Microsporidia</i> spp. (<i>Brachiola</i> , <i>Trachipleistophora</i> , <i>Pleistophora</i>) <i>Onchocerca volvulus</i> <i>Plasmodium</i> spp. <i>Sarcocystis</i> spp. <i>Schistosoma</i> spp. <i>Spirometra mansonioides</i> <i>Taenia solium</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trichinella</i> spp. <i>Trypanosoma cruzi</i>

Ιοί	Adenovirus Cytomegalovirus Dengue virus Enteroviruses (coxsackie B virus and ECHO virus) Epstein-Barr virus Hepatitis B and C viruses Herpes simplex virus 2 HIV HTLV-1 Influenza A and B viruses Mumps virus Parainfluenza virus coronavirus
<i>S. aureus</i> ευθύνεται για το 90% των περιπτώσεων πυομυσίτιδας στις τροπικές περιοχές και 70% των περιπτώσεων στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Η πιο συχνός μύκητας είναι <i>Candida spp.</i> , ενώ ο ιός της γρίπης είναι ο κύριος παθογόνος παράγοντας στις ιογενείς μυοσίτιδες. Η μυοσίτιδα από παράσιτα έχει γεωγραφική κατανομή	

Πίνακας 14: Είδος βακτηριακών λοιμώξεων μυοσκελετικού συστήματος

Είδος λοίμωξης	Παθογόνος μικροοργανισμός
PIM (πυομυσίτιδα)	Συνήθως <i>Staphylococcus aureus</i>
Απόστημα ψοίτη	<i>S. aureus</i> , πολυμικροβιακό gram-θετικοί οργανισμοί, gram-αρνητικοί αερόβιοι και αναερόβιοι <i>Mycobacterium spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> μυοσίτιδα Group A στρεπτοκοκκική νεκρωτική μυοσίτιδα Group B στρεπτοκοκκική μυοσίτιδα <i>Clostridium sp.</i> μυοσίτιδα, αερογόνος γάγγραινα	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> συνήθως <i>C. perfringens</i> , σε σποραδικές περιπτώσεις <i>C. Septicum</i>
Μη κλωστηριδιακή μυοσίτιδα ○ Αναερόβια στρεπτοκοκκική μυνέκρωση	<i>Peptostreptococcus</i> ; ομάδα A streptococci και <i>S. aureus</i>
○ Πολυμικροβιακή μη κλωστηριδιακή μυνέκρωση	<i>Streptococci</i> με άλλους μικροοργανισμούς
○ Μυνέκρωση από <i>Aeromonas</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>
○ Γάγγραινα αγγειακής αιτιολογίας	<i>Proteus, Bacillus, Bacteroides</i> , και άλλοι μικροοργανισμοί

Πίνακας 15: Λοιμώδη αίτια ραβδομύλωσης

Λοιμώδη αίτια ραβδομύλωσης

Βακτήρια: *Legionella species, Francisella tularensis, Streptococcus pneumoniae, Salmonella species, Staphylococcus aureus, Group B Streptococcus, Streptococcus pyogenes, Listeria species, Vibrio species, Staphylococcus epidermidis, Brucella species, Bacillus species, Escherichia coli, Herbicola lathyri, Leptospira species, Polymicrobes (E. coli, Clostridium species, Klebsiella species), Borrelia burgdorferi, Clostridium perfringens, Viridans streptococci*

Ιογενή: *Viruses Influenza virus types A and B, HIV, Coxsackie virus, Epstein-Barr virus, Echovirus, Cytomegalovirus, Adenovirus, Herpes simplex virus, Parainfluenza virus, Varicella-zoster*

Άλλα: *Plasmodium species, Candida species, Aspergillus species*

3.6. Θεραπεία

Η θεραπεία και αντιμετώπιση της σήψης ανάγεται σε μια πολυσύνθετη, πολύπλοκη κλινική διαδικασία, η οποία απαιτεί τη συνεχή επαναξιολόγηση των μεταβλητών δεδομένων και την ταυτόχρονη εκτίμηση πολλών δυναμικών παραμέτρων. Η Surviving Sepsis Campaign επιχείρησε τη σύνθεση και τη σύνταξη συγκεκριμένων πλαισίων και σαφών διαδοχικών πρωτοκόλλων, τα οποία ονομάζονται Bundles. Η Surviving Sepsis Campaign παρουσίασε και κυκλοφόρησε τα πρώτα Bundles το 2016, τα οποία ονομάστηκαν 3 – Hour και 6 – Hour Bundles.¹⁹⁻²² Αυτά, αφορούσαν διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες όφειλαν να διεκπεραιωθούν εντός τριών και 6 έξι ωρών, αντίστοιχα, από την προσέλευση ή την αρχική αναγνώριση του σηπτικού ασθενούς. Η Surviving Sepsis Campaign αποφάσισε την εντατικοποίηση και επιτάχυνση των θεραπευτικών διαδικασιών υιοθετώντας ένα πιο σύγχρονο και αποτελεσματικό bundle, το 2018.⁹⁶⁻
98

Το Hour–1 Bundle, του 2018, προάγει δράσεις και λειτουργίες, οι οποίες οφείλουν να διεκπεραιωθούν στο καθοριστικό και κρίσιμο χρονικό παράθυρο της μίας ώρας από την εμφάνιση ή τη διάγνωση του σηπτικού ασθενούς. Υπογραμμίζει πως η ταχύτερη διάγνωση και αντιμετώπιση επιφέρει την ιδανικότερη έκβαση. Το Hour-1 Bundle ιεραρχεί τα απαραίτητα βήματα⁹⁶:

1. Η έναρξη της διαδικασίας αντιμετώπισης επιβάλλει τη μέτρηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος (lact). Ο αρχικός προσδιορισμός της τιμής αναφοράς της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος κρίνεται απαραίτητος. Το Lact αναγνωρίζεται ως μία έμμεσα ενδεικτική παράμετρος της ιστικής άρδευσης και υποάρδευσης. Εάν η αρχική τιμή αναφοράς ανέρχεται > 2mmol/L, προτείνεται η επανάληψη της μέτρησης των επιπέδων σε 2 - 4 ώρες. Οι τιμές του Lact δύνανται να λειτουργήσουν ως κατευθυντήριο παράγοντας για τη διατήρηση ή προσαρμογή της αναζωογόνησης με στόχο την ομαλοποίηση των τιμών.⁹⁶
2. Η δεύτερη ενέργεια του Hour-1 Bundle αναφέρεται στη λήψη καλλιεργείων από τις πιθανές εστίες λοίμωξης. Η ταχεία αναγνώριση της σήψης οφείλει να συνοδεύεται από την άμεση λήψη καλλιεργείων όλων των πιθανών βιολογικών υλικών. Η λήψη καλλιεργείων αίματος θεωρείται υποχρεωτική. Σύμφωνα με τις οδηγίες, επιβάλλεται η λήψη τουλάχιστον δύο ζευγών καλλιεργείων αίματος (αερόβια και αναερόβια). Η ολοκλήρωση της διαδικασίας οφείλει να επιτευχθεί εντός της ώρας και να προηγείται της έναρξης αντιβιοτικής αγωγής δεδομένου πως η αποστείρωση των βιολογικών υλικών πιθανολογείται εντός λεπτών από την πρώτη επαρκή δόση της κατάλληλης αντιβιοτικής επιλογής. Ωστόσο, η αναβολή ή η

καθυστέρηση της λήψης των καλλιιεργειών, σε καμία περίπτωση, δεν δικαιολογεί την καθυστέρηση της έναρξης της αντιβιοτικής θεραπείας.^{96,99,100}

3. Το τρίτο βήμα συντίθεται από τη χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικής αγωγής. Σύμφωνα με τις οδηγίες, η χορήγηση της ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής οφείλει να άρχεται το ταχύτερο δυνατό και εντός μίας ώρας από την αναγνώριση της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας. Η αρχική αντιμικροβιακή θεραπεία περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα ευρέως φάσματος αντιμικροβιακά φάρμακα με σκοπό την κάλυψη όλων των πιθανών παθογόνων (όλων των βακτηρίων και, δυνητικά, των μυκήτων ή ιών). Η επιλογή των κατάλληλων αντιβιοτικών προϋποθέτει την εκτίμηση των εξής παραγόντων: ιστορικό, εστία και φύση λοίμωξης, υποκείμενα νοσήματα, προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών, ανοσοανεπάρκειες, προέλευση της λοίμωξης, ξένα σώματα, αντοχές και ευαισθησίες μικροοργανισμών, τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική των αντιμικροβιακών φαρμάκων. Η σηπτική καταπληξία απαιτεί απευθείας τον συνδυασμό δύο αντιμικροβιακών από δύο διαφορετικές κατηγορίες. Οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν, πάντα, να αναγνωρίζουν τους παράγοντες κινδύνου και να αξιολογούν την πιθανότητα λοίμωξης από MRSA και *Pseudomonas aeruginosa* (Πίνακας 16). Η εμπειρική έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής συνιστάται μόνο στους ουδετεροπενικούς σηπτικούς ασθενείς με ισχυρή υποψία για μυκητιασική λοίμωξη. Οι οδηγίες επισημαίνουν την αναγκαιότητα της δόσης, όπου αυτή ενδείκνυται, λόγω αυξημένου όγκου κατανομής και ανάγκης υψηλότερων συγκεντρώσεων φαρμάκων. Η αποκλιμάκωση της αγωγής συμμορφώνεται με τους κανόνες του 'antibiotic stewardship' και βασίζεται στην ταυτοποίηση του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού, στον προσδιορισμό των ευαισθησιών του σε συνδυασμό, πάντα, με την κλινική βελτίωση του ασθενούς. Συνήθως, η διάρκεια της θεραπείας των περισσότερων αιτιολογικών παθογόνων σήψης και σηπτικής καταπληξίας δε χρήζει συνέχισης πέραν των 7-10 ημερών.⁹⁶⁻⁹⁸

Η ταχεία αναγνώριση της εστίας και της φύσης της λοίμωξης σε συνδυασμό με την έγκαιρη αντιμετώπιση της (Source Control) χαρακτηρίζονται ιδιαίτερα καθοριστικά για την αντιμετώπιση της σήψης. Η αφαίρεση της εστίας, εφόσον αυτό κρίνεται αναγκαίο, οφείλει να πραγματοποιηθεί όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά τη διάγνωση και να μην υπερβαίνει τις 6 -12 ώρες. Συγκεκριμένα, οι συσκευές ενδαγγειακής πρόσβασης, οι οποίες εικάζονται ως πιθανές εστίες σήψης, πρέπει να αφαιρούνται, εφόσον, προηγουμένως, έχει διασφαλιστεί η ενδαγγειακή

πρόσβαση με τοποθέτηση νέας ενδαγγειακής συσκευής. Ορισμένες από τις λοιμώξεις και καταστάσεις, οι οποίες απαιτούν την εφαρμογή μέτρων αντιμετώπισης, άρσης και εξάλειψης ορίζονται οι εξής: η διάτρηση του εντέρου, ο πυόνεφρος, το εμπύημα, η νέκρωση ιστών, τα αποστήματα, η ισχαιμία εντέρου, η νέκρωση μαλακών μορίων, η επιμόλυνση εμφυτευμένων συσκευών. Η αρχική αναζωογόνηση και η χορήγηση της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, σε καμία περίπτωση δεν επαρκούν για την βελτίωση και την ευνοϊκή έκβαση του ασθενούς, εάν δεν συνοδεύονται από την άμεση και ικανοποιητική εφαρμογή μέτρων αντιμετώπισης και εξάλειψης της εστίας λοίμωξης.^{103,105,108}

4. Το τέταρτο βήμα επιβεβαιώνει τη σπουδαιότητα και την αναγκαιότητα της έγκαιρης αναζωογόνησης μέσω χορήγησης υγρών. Συνιστάται η ταχεία χορήγηση κρυσταλλοειδών υγρών με ρυθμό 30 ml/kg, επί εδάφους εκδήλωσης υπότασης ή αυξημένων επιπέδων Lact > 4 mmol/L. Η επαναφορά του δραστικού αγγειακού όγκου αίματος συμβάλλει στην ανάταξη της καταπληξίας και της υποάρδευσης. Σε περίπτωση που οι ανάγκες και παράμετροι του σηπτικού ασθενούς απαιτούν μεγάλες ποσότητες ενδαγγειακής αναπλήρωσης, προτείνεται η χρήση και η χορήγηση της αλβουμίνης. Η χορήγηση υγρών μετά την αρχική αναζωογόνηση οφείλει να υπολογίζεται βάσει εκτίμησης αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως σφύξεις, αναπνοές, θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση, κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SpO₂), διούρηση. Σε περιπτώσεις που ο σηπτικός ασθενής χαρακτηρίζεται από αυξημένες ανάγκες αποκατάστασης ενδαγγειακού όγκου, οι οδηγίες συστήνουν τη διεξαγωγή της 'δοκιμασίας πρόκλησης' (fluid challenge). Η δοκιμασία πρόκλησης επιβεβαιώνει την ανάγκη για περαιτέρω χορήγηση υγρών μέσω βελτίωσης μετρήσιμων αιμοδυναμικών δεικτών (συνήθως μετά από χορήγηση 500ml κρυσταλλοειδών υγρών σε 20-30λεπτά).¹⁰¹⁻¹⁰⁸

5. Το πέμπτο βήμα αφορά τη χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων σε αποτυχία αποκατάστασης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης μέσω της αρχικής αναζωογόνησης και χορήγησης υγρών. Στην περίπτωση αυτή επιβάλλεται η, άμεση και εντός μίας ώρας, έναρξη αγγειοσυσπαστικής υποστήριξης με στόχο την επίτευξη και διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) > 65mmHg. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες προτείνουν τη νοραδρεναλίνη ως το φάρμακο πρώτης εκλογής για την επίτευξη της αγγειοσυσπαστικής υποστήριξης. Η νοραδρεναλίνη χαρακτηρίζεται από πολύ ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική δράση σε σχέση με τη ντοπαμίνη ενώ, παράλληλα, διακρίνεται για τον πολύ μειωμένο

κίνδυνο πρόκλησης αρρυθμιών συγκριτικά με την ντοπαμίνη. Η χρήση της δοβουταμίνης ενδείκνυται και προτείνεται σε ασθενείς, οι οποίοι διατηρούν και συντηρούν εμμένουσα υποάρδευση παρά την επαρκή χορήγηση και αναπλήρωση υγρών και τη χρήση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. Επιπλέον, η προσθήκη χαμηλών δόσεων βαζοπρεσίνης (έως 0.03 U/min) ή αδρεναλίνης στην αγωγή με νοραδρεναλίνη, συστήνεται στις περιπτώσεις αδυναμίας εξασφάλισης της απαιτούμενης και προσδοκώμενης MAP (Εικόνα 7).¹⁰²⁻¹⁰⁷

Οι οδηγίες συνηγορούν υπέρ της χρήσης δυναμικών παραμέτρων για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του σηπτικού ασθενούς στη χορήγηση υγρών, όπως το passive leg raise, το fluid challenge και η μεταβολή της ενδοθωρακικής πίεσης μέσω μηχανικής υποστήριξης αναπνοής. Άλλοι παράμετροι που μπορούν να αποδώσουν την αιμοδυναμική ανταπόκριση του ασθενούς είναι, μεταξύ άλλων, οι μεταβολές της συστολικής πίεσης, της πίεσης παλμού, του όγκου παλμού, κ.ά.

Πολλοί σηπτικοί ασθενείς, ιδίως όσοι εκδηλώνουν σηπτική καταπληξία, χαρακτηρίζονται από σχετική φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια δεδομένου πως η παραγωγή και απελευθέρωση των ορμονών δεν επαρκεί για την απόκριση του οργανισμού. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2016 προτείνουν τη χορήγηση ενδοφλέβιας υδροκορτιζόνης σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, όταν η επαρκής αναπλήρωση υγρών και η εφαρμογή αγγειοσυσπαστικής αγωγής αδυνατούν να επιτύχουν την αιμοδυναμική σταθεροποίηση και αποκατάσταση. Η προτεινόμενη δόση της υδροκορτιζόνης ανέρχεται στα 200 mg ημερησίως. Η τυχαία μέτρηση της συγκέντρωσης της κορτιζόλης ορού δεν θεωρείται επαρκής για την αξιολόγηση της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με τις οδηγίες, η αποδέσμευση από την αγγειοσυσπαστική υποστήριξη οφείλει να ακολουθείται από τη βαθμιαία, σταδιακή και προοδευτική ελάττωση της χορήγησης υδροκορτιζόνης.^{108,109}

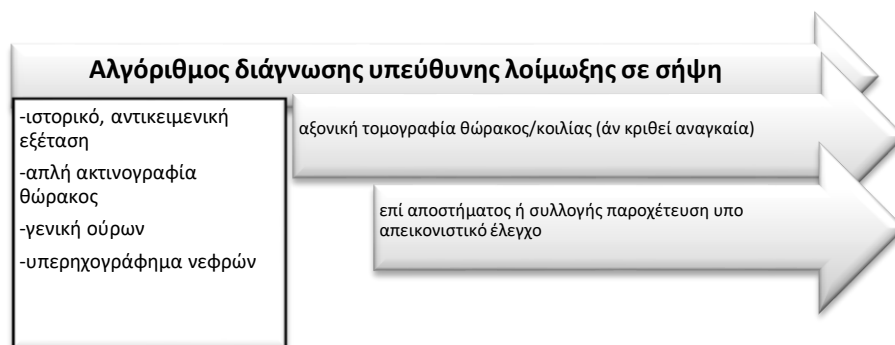
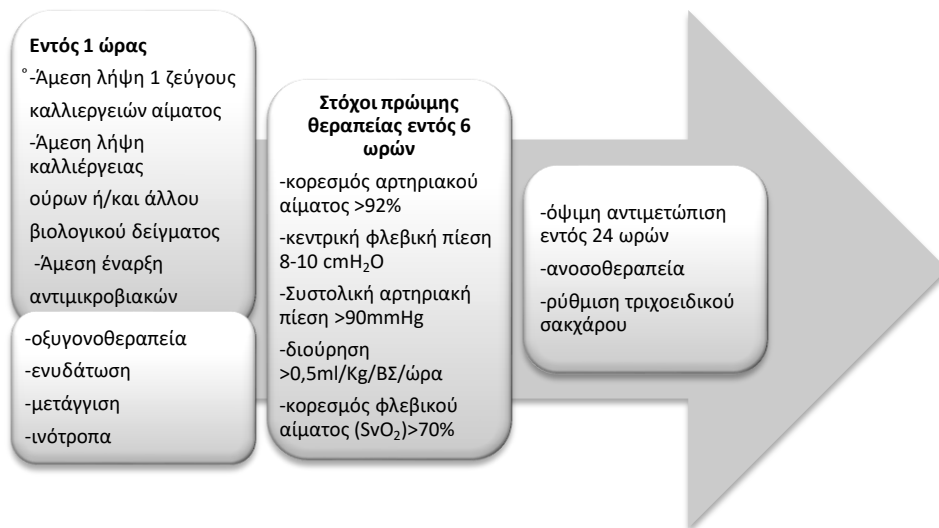
Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες προάγουν τη χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) με στόχο την προφύλαξη από την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT). Επιπλέον, η χορήγηση PPIs¹⁰⁸ ή ανταγωνιστών των H₂ υποδοχέων ισταμίνης, με στόχο την προφύλαξη από το έλκος στομάχου (stress ulcer) ενδείκνυται μόνο σε σηπτικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία πεπτικού. Επίσης, γίνεται σύσταση για τη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου (NaHCO₃) με στόχο την αιμοδυναμική βελτίωση ή ελάττωση των αναγκών σε αγγειοσυσπασση, μόνο σε ασθενείς με γαλακτική οξέωση λόγω ιστικής υποάρδευσης και pH < 7,15.

Η μετάγγιση των σηπτικών ασθενών με ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs) ενδείκνυται και προτείνεται μόνο όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μειωθεί $< 7,0 \text{ gr/dl}$, υπό την προϋπόθεση να μην εκδηλώνεται σοβαρή υποξαιμία, οξεία αιμορραγία ή ισχαιμία μυοκαρδίου. Η προφυλακτική μετάγγιση PLTs προτείνεται όταν ο αριθμός τους μειωθεί $< 10.000/\text{mm}^3$, ενώ η διατήρηση υψηλότερων επιπέδων PLTs $> 50.000/\text{mm}^3$ συστήνεται επί εκδήλωσης ενεργούς αιμορραγίας ή επικείμενης επέμβασης.

Οι σηπτικοί ασθενείς, πολύ συχνά, χρήζουν εισαγωγής σε ΜΕΘ με σκοπό την εντατικοποίηση της παρακολούθησης και υποστήριξης των ζωτικών λειτουργιών. Η ΜΕΘ επιδιώκει την υποκατάσταση των προσβεβλημένων λειτουργιών, ενώ, συχνά, πρωταρχικό ρόλο έχει η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και η υποβοήθηση της αναπνευστικής λειτουργίας μέσω του αναπνευστήρα. Μία από τις πιο συχνές, επιβλαβείς και επιβαρυντικές επιπτώσεις της σήψης ορίζεται η εγκατάσταση ARDS. Το ARDS αναγνωρίζεται ως σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αμφοτερόπλευρων πνευμονικών διηθημάτων με συνοδό διαταραχές οξυγόνωσης, οι οποίες εκτιμώνται από το λόγο $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Η εγκατάσταση της οξείας αναπνευστικής δυσλειτουργίας δεν οφείλει να δικαιολογείται από την καρδιακή ανεπάρκεια ή την υπερβολική κατακράτηση και συντήρηση υγρών. Το ARDS συνοδεύεται από αύξηση της διαπερατότητας των πνευμονικών αγγείων, ελάττωση της ζωτικής χωρητικότητας, μείωση της ενδοτικότητας του πνεύμονα, αύξηση του νεκρού χώρου, ενίσχυση της ενδοπνευμονικής βραχυκύκλωσης (shunt) και υποξαιμία. Σε σηπτικούς ασθενείς με ARDS προτείνεται η επιλογή χαμηλών χορηγούμενων όγκων, με στόχο τα 6 ml/kg σωματικού βάρους (PBW) με μια ασφαλή τελοεισπνευστική πίεση plateau $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$. Σε περίπτωση αδυναμίας επίτευξης και διατήρησης της $\text{P}_{\text{plateau}} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$, επιβάλλεται η ελάττωση του Tidal Volume έως και στα 4 ml/kg PBW. Το όφελος από την επιλογή χαμηλών εισπνευστικών όγκων επιτρέπει την αύξηση της συχνότητας αναπνοών έως και τις 35 αναπνοές/λεπτό με σκοπό τη διατήρηση ενός σταθερού και ικανοποιητικού κατά λεπτό αερισμού. Επιπλέον, συστήνεται η επιλογή υψηλότερων θετικών τελοεκπνευστικών πιέσεων (PEEP) σε ασθενείς με μέτριο ή βαρύ ARDS και συγκεκριμένα τιμές $\text{PEEP} > 5 \text{ cmH}_2\text{O}$. Το ARDS απαιτεί τη χρήση ελιγμών, μηχανισμών και χειρισμών στρατολόγησης (recruitment maneuvers) με σκοπό τη διάνοιξη ατελεκτατικών κυψελίδων. Επιβεβαιώνεται η υπεροχή της πρηνούς έναντι της ύπτιας θέσης σώματος σε ασθενείς με $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$. Οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση νευρομυικών αποκλειστών για χρονικό διάστημα < 48 ωρών.^{92-26,108,111,112}

Επιπλέον, συστήνεται η διατήρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος < 180 mg/dl καθώς και η έγκαιρη χορήγηση διεντερικής σίτισης έναντι της παρεντερικής διατροφής, εφόσον ο ασθενής δύναται να σιτιστεί διεντερικά. Σε περίπτωση αδυναμίας διεντερικής σίτισης, η χορήγηση παρεντερικής διατροφής αντενδείκνυται για τις πρώτες 7 ημέρες και προτιμάται η έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης. Η σηπτική διεργασία, συχνά, επιπλέκεται με οξεία νεφρική βλάβη (ONB), η οποία σχετίζεται με πτωχή έκβαση. Η συνεχής ή η διαλείπουσα θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας, ωφελεί μόνο τους σηπτικούς ασθενείς με ONB, οι οποίοι πληρούν σαφείς ενδείξεις υποκατάστασης. Η χρήση CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) αντενδείκνυται στους ασθενείς με ONB, με μοναδική εκδήλωση την ολιγουρία ή την αύξηση των τιμών της κρεατινίνης, χωρίς την ταυτόχρονη συνύπαρξη συγκεκριμένων παραμέτρων και απόλυτων ενδείξεων υποκατάστασης και αιμοκάθαρσης. Η CRRT ευνοεί, κυρίως, τη διαχείριση του ισοζυγίου υγρών στους αιμοδυναμικά ασταθείς σηπτικούς ασθενείς.^{108,111}

Συμπερασματικά, η Surviving Sepsis Campaign προωθεί και υποστηρίζει την εφαρμογή των Κατευθυντήριων Οδηγιών του 2016 και το Hour-1 Bundle του 2018. Το Hour – 1 Bundle, του 2018, αποτελεί την πιο επίκαιρη και εύστοχη απόδειξη της αναγκαιότητας για ταχεία δράση και αντιμετώπιση της σήψης. Υπογραμμίζει πως η ταχύτερη διάγνωση και αντιμετώπιση επιφέρει την ιδανικότερη έκβαση.⁹²⁻⁹⁶



Εικόνα 7: Οι δύο παράλληλες οδοί που πρέπει να ακολουθούνται για την αντιμετώπιση του ασθενούς με σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία (Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Διάγνωση και αντιμετώπιση της Σοβαρής Σήψης)

Πίνακας 16: Παράγοντες κινδύνου για συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς

Παράγοντες κινδύνου για συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (και άλλα ανθεκτικά Gram αρνητικά βακτήρια)	MRSA	VRE	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΙΝΤΙΑΣΗ
Λοιμώξεις κοινότητας: > IV χρήση αντιβιοτικών στις τελευταίες 90 ημέρες > Αποικισμός με MDROs Νοσοκομειακές λοιμώξεις: > IV χρήση αντιβιοτικών στις τελευταίες 90 ημέρες > 5 ή περισσότερες ημέρες νοσηλείας προ έναρξης της λοίμωξης > Ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης > Σηπτική καταπληξία > Αποικισμός με MDROs	> Αποικισμός με MDROs > Πρόσφατη λοίμωξη με MRSA > Γνωστός αποικισμός με MRSA > Λοιμώξεις μαλακών μορίων ή λοίμωξη σημείου ενδαγγειακής προσπέλασης > Σοβαρή ταχέως εξελισσόμενη νεκρωτική πνευμονία	> Μεταμόσχευση ήπατος > Γνωστός αποικισμός > Παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος > Ανοσοκαταστολή	> παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα > χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος και ένα από τα παρακάτω ● παρεντερική σίτιση ● αμοδιάλυση ● πρόσφατο ενδοκοιλιακό χειρουργείο ● νεκρωτική παγκρεατίτιδα ● ανοσοκατασταλτική θεραπεία
Πηγή: Derensinski, Stan. 'Severe Sepsis and Septic Shock Antibiotic Guide.' Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program. Stanford Health. May 2017. http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_1454513702/panel_0/download_1586531681/file.res/Sepsis%20ABX%202017-0525.pdf			

MDROs: multidrug-resistant organisms IV: Intravenous therapy, MRSA Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, VRE: Vancomycin-resistant enterococcus

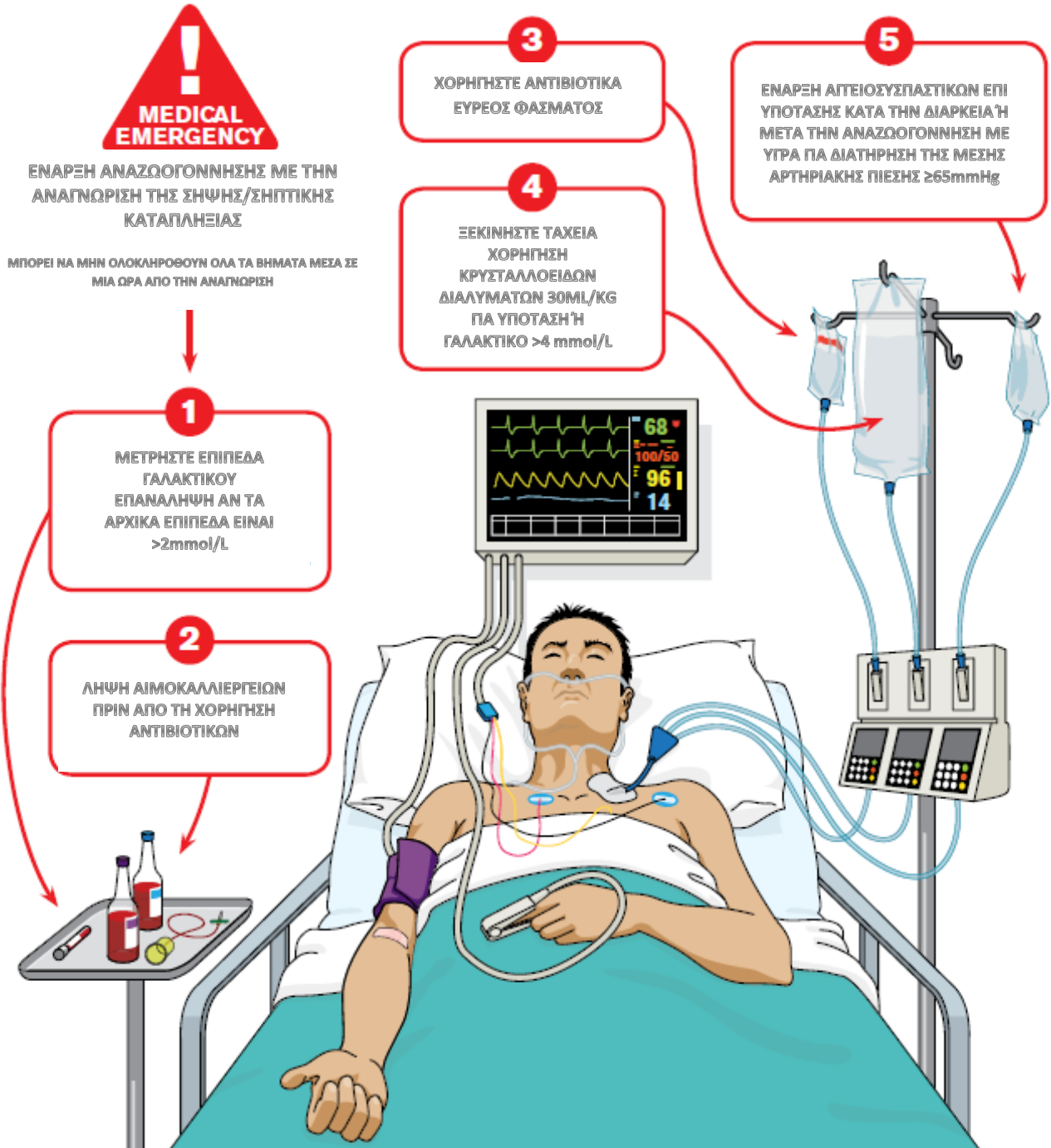
Πίνακας 17: Προτεινόμενη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή σε σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία εκτός ΜΕΘ (Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Διάγνωση και αντιμετώπιση της Σοβαρής Σήψης)

Σοβαρή σήψη	Σηπτική καταπληξία
Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή δ' γενεάς ¹ ± μετρονιδαζόλη ² Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου για MRSA προσθήκη γλυκοπεπτιδίου ⁴ ή λινεζολίδης ⁵ ή δαπτομυκίνης ⁶)	Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + γλυκοπεπτιδίο ⁴ ή λινεζολίδη ⁵ ή δαπτομυκίνη ⁶ Καρβαπενέμη ³ + γλυκοπεπτιδίο ⁴ ή λινεζολίδη ⁵ ή δαπτομυκίνη ⁶
<p>1 Επί πνευμονίας της κοινότητας προτείνεται η κεφτριαξόνη.</p> <p>2 Επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων.</p> <p>3 Ιμιπενέμη, μεροπενέμη ή ντοριπενέμη.</p> <p>4 Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη.</p> <p>5 Επί υπερευαισθησίας στα γλυκοπεπτιδία ή βακτηριαμίας από εντερόκοκκο ή επί πνευμονίας από MRSA.</p> <p>6 Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μορίων ή βακτηριαμίας από MRSA ή ενδοκαρδίτιδας</p>	

MRSA Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

Hour-1 Bundle

ΑΡΧΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΝΗΣΗ ΣΕ ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΪΑ



Bundle: SurvivingSepsis.org/Bundle

Complete Guidelines: SurvivingSepsis.org/Guidelines

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Τίτλος

Επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης (creatine phosphokinase-CK) σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σήψη. Συσχέτιση με την αιτία της σήψης και την έκβαση των ασθενών.

1. Εισαγωγή

Η σήψη αποτελεί ένα σύνθετο, κλινικό σύνδρομο, το οποίο διαμορφώνεται από την διαταραγμένη ανοσολογική απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη και εκδηλώνεται με την πρόιμη και επιβλαβή εγκατάσταση της δυσλειτουργίας των οργάνων. Η θνητότητά του ανέρχεται έως 50% και η επίπτωσή του είναι αυξανόμενη με αποτέλεσμα να αναγνωρίζεται ως μία από τις κύριες αιτίες θανάτου. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τη σπουδαιότητα της έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης.^{1-3,22-31}

Οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη, συχνά, εμφανίζουν αύξηση των μυϊκών ενζύμων και, κυρίως, της CPK. Η CK – γνωστή και ως CPK- είναι ένα ένζυμο που συμμετέχει στην αντίδραση ανασύστασης της ATP από ADP και, ως εκ τούτου, είναι ζωτικής σημασίας σε ιστούς με υψηλές ενεργειακές ανάγκες. Κλινικά, η αύξηση της τιμής της CK ορού είναι δείκτης καταστροφής ιστών πλούσιων στο ένζυμο, όπως σε έμφραγμα μυοκαρδίου, ραβδομύλυση, καθώς σε πληθώρα άλλων καταστάσεων μεταξύ των οποίων οι λοιμώξεις.^{1-6,11-13,17,18} Σε ασθενείς με σήψη, η αύξηση της CK είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να είναι απότοκος μη ειδικών αιτίων όπως το ρίγος, ο πυρετός, και η παρατεταμένη ακινησία. Παράλληλα, πιο ειδικές αιτίες, όπως η υπόταση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η υποφωσφαταιμία, η ιστική υποάρδευση, η υπερθερμία, η υποξία, η αφυδάτωση, η οξέωση και τα φάρμακα μπορούν να συμβάλλουν σε αύξηση της CK σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη.^{4-13,17,18,40-79,82,84}

Είναι γνωστό ότι κάποιοι μικροοργανισμοί προκαλούν μυϊκή βλάβη με άμεση διείσδυση (κυρίως οι ιοί), ενώ άλλοι παράγουν μυοτοξίνες (πχ. *Clostridium perfringens*) ή ουσίες με παρόμοια δράση, όπως (τοξίνη Α στρεπτόκοκκων και σταφυλόκοκκων). Άλλοι μικροοργανισμοί έχουν την δυνατότητα παραγωγής κυτολυσινών που προκαλούν καταστροφή των μεμβρανών με απευθείας επίδραση ή με την μεσολάβηση του συμπληρώματος. Επιπλέον, ορισμένα βακτήρια έχουν την ικανότητα να παράγουν φωσφολιπάσες οι οποίες οδηγούν σε ωσμωτική λύση των κυττάρων. Αρκετοί, ωστόσο, ερευνητές εστιάζουν στον ρόλο μορίων όπως η interleukin-1 και ο TNF στην μυϊκή βλάβη κατά την σήψη.^{17,18,40-79}

Ωστόσο, η συσχέτιση συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών με αύξηση της CPK και ραβδομυόλυση, κατά τη διάρκεια της βακτηριακής σήψης, δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς. Ορισμένες μελέτες έχουν τονίσει το ρόλο των gram-θετικών κόκκων, κυρίως του *Streptococcus pneumoniae* και του *Staphylococcus aureus*, στην ανάπτυξη ραβδομυόλυσης.^{58,70,72} Αντίθετα, τα gram αρνητικά βακτήρια, αν και είναι υπεύθυνα για την πλειονότητα των σηπτικών επεισοδίων, σπάνια αναφέρονται ως αιτιολογικοί παράγοντες. Είναι αξιοσημείωτο ότι υπάρχουν σχετικά περιορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές για ραβδομυόλυση από ορισμένα νοσοκομειακά στελέχη (π.χ. *Escherichia coli*), σε αντίθεση με τη αυξημένη επίπτωση της βακτηριαμίας που προκαλείται από αυτά τα στελέχη.^{61-70,79-90}

Η ανάδειξη προγνωστικών βιοδεικτών και αντικειμενικών διαγνωστικών κριτηρίων αποτελεί αντικείμενο πληθώρας ερευνητικών προσπαθειών στο πεδίο της σήψης με απώτερο σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και τη μείωση της θνητότητας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η CPK αποτελεί ένα είδος δείκτη μεταβολικής δυσλειτουργίας και ότι η αύξηση της σχετίζεται συχνά με επιπλοκές της σήψης όπως νεφρική ανεπάρκεια, καταπληξία, οξέωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, την καθιστά δελεαστική ως προγνωστικό παράγοντα θνητότητας και έκβασης του σηπτικού ασθενή. Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια συσχέτισης της CPK με τη έκβαση του σηπτικού ασθενούς. Ενώ στη διεθνή βιβλιογραφία ο συγκεκριμένος βιοδείκτης έχει χρησιμοποιηθεί σε αλγόριθμους που προβλέπουν δυσμενή έκβαση (όπως στη τωρινή πανδημία SARS CoV-2), δεν υπάρχουν μελέτες που να συσχετίζουν την CPK με την έκβαση, πέρα από αναφορές έκβασης περιστατικών ραβδομυόλυσης και μυοσίτιδας με συγκεκριμένους λοιμωγόνους παράγοντες. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σήψη και σοβαρή λοίμωξη που νοσηλεύτηκαν σε παθολογική κλινική, ενώ δεν περιλαμβάνει ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ.

2. Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι συσχέτιση των επιπέδων της CK ορού αίματος νοσηλευόμενων ασθενών με την αιτία της σήψης. Ως αίτιο σήψης θα διερευνηθεί τόσο η εστία της λοίμωξης, όσο και ο μικροβιακός παράγοντας (εφόσον αυτός απομονωθεί). Παράλληλα θα εκτιμηθεί η τιμή της CK ως προγνωστικός δείκτης θνητότητας και έκβασης.

3. Ασθενείς και Μεθοδολογία

Η μελέτη έχει λάβει την έγκριση της επιστημονικής επιτροπής του ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Θριασίου» Ελευσίνας και δεν προαπαιτείται η γραπτή έγκριση του ασθενούς, εφόσον ο

εργαστηριακός έλεγχος και τα κλινικά σημεία που συλλέγονται αποτελούν ρουτίνα για την διαχείριση ασθενών με σήψη.

Στην μελέτη εντάχθηκαν 180 ασθενείς που εισήχθησαν και νοσηλεύθηκαν στην παθολογική κλινική κατά την διάρκεια ενός έτους/12 μηνών (από τον Απρίλιο του 2018 έως και τον Απρίλιο 2019) και οι οποίοι είχαν επιβεβαιωμένη λοίμωξη και/ή σήψη (καλλιέργειες, ανεύρεση εστίας και θετικό qSOFA κατά την εισαγωγή -παρουσία 2 ή παραπάνω κλινικών κριτηρίων) (Πίνακας 1). Ασθενείς με qsofa=1 εντάχθηκαν στην μελέτη εφόσον υπήρχε επιβεβαιωμένη εστία λοίμωξης, όπως αυτή εκπορεύονταν από θετικό απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο (αιμοκάλλιέργεια, ουροκαλλιέργεια, δείκτες φλεγμονής, κ.τ.λ) ή και κλινική εικόνα (λοίμωξη μαλακών μορίων, κ.ά.). Κατά την στατιστική ανάλυση αξιολογήθηκε η μέγιστη τιμή qSOFA που καταγράφηκε κατά τη νοσηλεία έκαστου ασθενούς.

Πίνακας 1: κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ασθενών στην μελέτη

Κριτήρια εισαγωγής ασθενών στην μελέτη
1. Σήψη/ επιβεβαιωμένη λοίμωξη 2. qSOFA ≥ 1 <ul style="list-style-type: none"> • Αλλαγή επιπέδους συνειδήσεως (GCS<15) • Αναπνευστική συχνότητα ≥ 22 αναπνοές/λεπτό • Συστολική αρτηριακή πίεση ≤ 100 mm Hg. Αυξημένη CPK ορίζεται τιμή ορού ≥ 190 IU/l Ραβδομύλωση ορίζεται ως: αύξηση CPK ορού > 1500 IU/l (5-10 φορές μεγαλύτερη από την ανώτερη φυσιολογική τιμή)
Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από την μελέτη
1. Πρόσφατο χειρουργείο 2. Ασθενείς με ραβδομύλωση μη λοιμώδους αιτιολογίας κατά την εισαγωγή τους (φαρμακευτική δηλητηρίαση, μυξοίδημα, κετοτικό και μη κετοτικό διαβητικό κώμα, κακοήθης υπερθερμία, ατομικό ιστορικό γενετικών διαταραχών σχετιζόμενων με μυοσίτιδα, μυοσίτιδα μη λοιμώδους αιτιολογίας κτλ) 3. Ασθενείς με πρόσφατο τραύμα, τραυματική μυϊκή καταπόνηση

CPK: Creatine Phosphokinase , q SOFAquick SEPSIS RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT: , GCS: Glasgow Coma Scale

Έγινε διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση την ηλικία, το φύλο ενώ αναφέρονται στοιχεία από το ιστορικό που σχετίζονται με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά την εισαγωγή και νοσηλεία των ασθενών λαμβάνονταν αιμοκαλλιέργεια, γενική ούρων και ουροκαλλιέργεια και διενεργούνταν αιμοληψία που περιελάμβανε γενική αίματος, σάκχαρο, κρεατινίνη, ουρία, ηλεκτρολύτες- νάτριο, κάλιο, φώσφορος, χλώριο-, αλβουμίνη, ολικά λευκώματα, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, χρόνος θρομβίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), πυροσταφυλική Τρανσαμινάση (ALT), CPK, τροπονίνη T, C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Ο παραπάνω έλεγχος πραγματοποιείται στα πλαίσια ρουτίνας στη διαχείριση ενός ασθενούς με

σήψη τόσο κατά την εισαγωγή στο ΤΕΠ όσο και κατά την νοσηλεία στην Παθολογική Κλινική. Αξιολογήθηκε η μέγιστη τιμή για όλους τους εργαστηριακούς δείκτες, όπως αυτή καταγράφηκε σε όλο το χρονικό διάστημα διαχείρισης έκαστου ασθενή, τόσο στο ΤΕΠ όσο και κατά τη διάρκεια νοσηλείας του. Όλοι οι ασθενείς με λοίμωξη/σήψη αντιμετωπίστηκαν τόσο στα ΤΕΠ όσο και κατά την νοσηλεία στην Παθολογική Κλινική με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο στο τομέα την αναζωογόνησης όσο και στη χορηγούμενη αγωγή.⁹²⁻¹¹²

Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνταν βάσει της εστίας λοιμώξεως (όπως αυτή αναδείχθηκε από την απεικονιστική, εργαστηριακή ή/και κλινική εικόνα), ενώ ξεχωριστή αναφορά έγινε σε ασθενείς με θετική αιμοκαλλιέργεια. Ως παθογόνος μικροβιακός παράγοντας θεωρήθηκε ο μικροοργανισμός που απομονώθηκε από οιαδήποτε εστία σχετιζόμενη με την παρούσα λοίμωξη, στα πλαίσια κατευθυνόμενης από την κλινική εικόνα εργαστηριακής διερεύνησης (καλλιέργεια ούρων, καλλιέργεια παροχέτευσης/συλλογής, μοριακός έλεγχος για μικροβιακό παράγοντα ή ανάδειξη μικροοργανισμού με ιατρικός ενδεδειγμένη μέθοδο, π.χ. άμεση μικροσκόπηση).

CK >190 IU/L σε άντρες και CK > 167 IU/L σε γυναίκες, urea >50mg/dl, Cr >1,2mg/dl σε άντρες και Cr >0,9mg/dl σε γυναίκες, Troponin T >14pg/ml, CRP >5mg/l καταγράφηκαν ως παθολογικές. Η ραβδομύωση συνιστά σύνδρομο που αντικατοπτρίζει τη μυϊκή βλάβη και νέκρωση. Η CPK αποτελεί ευαίσθητο, αξιόπιστο αλλά μη ειδικό βιοδείκτη για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της ραβδομύωσης, με τιμές που ξεπερνούν 5-10 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής στον ορό αίματος. Στην παρούσα μελέτη, ασθενείς με τιμές CPK \geq 1500 IU/L, συμβατές με ραβδομύωση, αποτέλεσαν ξεχωριστή ομάδα.¹¹⁻¹⁷

4. Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση, ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήσαμε τις συχνότητες (n) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test. Η μονοδιάστατη ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το χ^2 τεστ, Fisher exact test, t-τεστ για ανεξάρτητα δείγματα και το Mann-Whitney για να αναλύσουμε την σχέση ανάμεσα στην εξαρτημένη μεταβλητή που ήταν η έκβαση

του ασθενούς (θάνατος ή μη) με τους ποιοτικούς και ποσοτικούς δημογραφικούς και εργαστηριακούς δείκτες.

Όλοι οι εργαστηριακοί δείκτες ανεξάρτητα στατιστικής σημαντικότητας στη μονοδιάστατη ανάλυση συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας την μέθοδο enter για να προσδιορίσουμε τους προγνωστικούς δείκτες της έκβασης του ασθενούς. Χρησιμοποιήσαμε το ίδιο μοντέλο με την μέθοδο Forward LR για να ανιχνεύσουμε τους πιο ισχυρούς ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες της έκβασης του ασθενούς. Η συσχέτιση ανάμεσα στην εστία λοίμωξης και το είδος μικροβίου με τους βιοχημικούς δείκτες εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν με το Mann-Whitney test συνυπολογίζοντας και την διόρθωση Bonferroni για την μείωση του σφάλματος τύπου I. Η συσχέτιση ανάμεσα στην διάρκεια νοσηλείας και των βιοχημικών δεικτών έγινε χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης του Spearman. Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση receiver operating curve (ROC) για να ανιχνεύσουμε την διαγνωστική ικανότητα και να βρούμε τα cut-off points των βιοχημικών δεικτών σε σχέση με την θνητότητα. Οι επιφάνειες κάτω από την καμπύλη υπολογιστήκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο maximum likelihood estimation, η οποία έχει το πλεονέκτημα ότι δεν εξαρτάται από την κανονική κατανομή των δεδομένων. Η ανάλυση της μελέτης έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS vr 21.00 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Όλα τα τεστ ήταν διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή p-value <0.05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς ενώ, επίσης, καταγράφηκαν και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές ($0.05 < P < 0.1$).

5. Αποτελέσματα

Στους Πίνακες 2,3,4,5 παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματός μας. Το 39,4% ήταν άνδρες και το 60,6% γυναίκες με μέση ηλικία τα 75 έτη και διάμεσο των ημερών νοσηλείας τις 8 ημέρες (ελάχιστη 1 ημέρα και μεγίστη 30 ημέρες). Το 1,7% των ασθενών της μελέτης χρειάστηκε νοσηλεία σε ΜΕΘ, το 2,8% υπεβλήθη σε συνεδρία αιμοκάθαρσης ενώ το 17,2% δεν κατάφερε να επιβιώσει. Το ποσοστό CK με τιμή κάτω από 1500 ήταν 94% ενώ πάνω από 1500 ήταν 6%. Η διάμεσος των βιοχημικών δεικτών καθώς και το ελάχιστο και μέγιστο αυτών ήταν για την CK 181 (15-1155), Troponin 34 (3-3502), Cr 1 (0.3-15), CRP 131 (4-475). Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική χαμηλή συσχέτιση των ημερών νοσηλείας με τους εργαστηριακούς δείκτες Troponin ($r= 0.176$, $p=0.018$), CRP ($r= -0.151$, $p=0.042$), ενώ δεν υπάρχει με τους δείκτες CK ($r= 0.059$, $p=0.432$), Cr ($r= -0.072$, $p=0.339$) (Πίνακας 6).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις εστίες λοίμωξης σε σχέση με τους δείκτες Troponin ($p=0,169$), Cr ($p=0.403$), CRP ($p=0.158$) και την CK ($p=0,157$) ως ποσοστό παθολογικού αποτελέσματός. Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού είχαν υψηλότερη τιμή CK σε σχέση με ασθενείς λοίμωξη ουροποιητικού ($p=0,005$) (Πίνακες 7,8).

Δεν ανεδείχθη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο είδος μικροβίου σε σχέση με τους δείκτες CK ($p=0.551$), Troponin ($p=0,458$), Cr ($p=0.178$), CRP ($p=0.202$) και CK ($p=0,821$) ως ποσοστό παθολογικού αποτελέσματος (Πίνακας 9).

Στους Πίνακες 10 και 11 παρουσιάζουμε την μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών σε σχέση με την έκβαση του ασθενούς. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την έκβαση του ασθενούς για τους δείκτες φύλο ($p=0,314$), εστία λοίμωξης ($p=0,087$), CK_{cut-off190} ($p=1,000$), ημέρες νοσηλείας ($p=0,248$), CKποσοτική ($p=0,995$) και CRP ($p=0,947$), ενώ υπάρχει για τους δείκτες ηλικία ($p<0.001$), χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ($p=0,018$), Troponin ($p<0,001$), Cr ($p<0,001$), CK_{cut-off1500} ($p<0,001$). Παρόλο που δεν έχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αναφέρουμε ότι και ο δείκτης CK παρουσίασε ικανοποιητική sensitivity (74%) με πολύ χαμηλή specificity (43%) (Πίνακας 12).

Στη μελέτη διαπιστώνουμε ότι η ηλικία ($p=0,066$) συσχετίζεται με την θνητότητα, όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Επιπλέον θα μπορούσαμε και επισημάνουμε την διαφορά

αναπνευστικού-ουροποιητικού ως εστία λοίμωξης ($p=0,083$) σε σχέση με την έκβαση του ασθενούς, χωρίς να κατορθώνει η συσχέτιση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Οι μεταβλητές κρεατινίνη- Cr ($p=0,037$) και $CK_{cut-off\ 1500}$ ($p=0.007$) έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση πάνω στην έκβαση ασθενούς. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης -με την μέθοδο της εμπρόσθιας επιλογής των μεταβλητών με την μέθοδο Likelihood Ratio (multiple logistic regression-forward LR method) συμπεραίνουμε ότι οι ισχυρότεροι προγνωστικοί δημογραφικοί και εργαστηριακοί δείκτες πάνω στη μεταβλητή έκβαση ασθενούς είναι η ηλικία ($p=0,015$), Cr ($p=0,003$) και $CK_{cut-off\ 1500}$ ($p=0.001$) (πίνακας 13, γράφημα 1).

Εστία λοίμωξης	% ποσοστό ασθενών
Αναπνευστικό	31,1
Ουροποιητικό	35
Κολίτιδα	13,3
Μαλακά μόρια	10,6
Άλλη	10

Πίνακας 2: Επίπτωση σήψης σε σχέση με την εστία λοίμωξης

Μικροβιακός παράγοντας που απομονώθηκε	% ποσοστό ασθενών
Clostridium Difficile	22,8
Ecoli	25,3
Gram -	25,3
Gram+	22,8
Άλλο	3,8

Πίνακας 3: Επίπτωση σήψης σε σχέση με μικροβιακό αιτιολογικό παράγοντα

Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα νοσηλευόμενων ασθενών	Ποσοστό ασθενών %	
Φύλο	Άρρεν	39,4
	Θήλυ	60,6
Χρόνια νεφρική νόσος	όχι	92,2
	ναι	7,8
Νοσηλεία ΜΕΘ	όχι	98,3
	ναι	1,7
MTN	όχι	97,2
	ναι	2,8

qSOFA	1	18,3
	2	57,2
	3	24,4
CK	<1500IU/L	93,9
	>1500IU/L	6,1
Έκβαση	ΕΠΙΒΙΩΣΑΝ	82,8
	ΑΠΕΒΙΩΣΑΝ	17,2

Πίνακας 4: Ποιοτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία συμμετεχόντων
 ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας, MTN Μονάδα Τεχνητού Νεφρού CK creatine kinase

Πίνακας 5 : Ποσοτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία συμμετεχόντων

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	Ελάχιστο	Μέγιστο
Ηλικία	74,57	15,930	80,00	20	24	96
Ημέρες νοσηλείας	9,48	5,634	8,00	6	1	30
CK	457,817	1107,5717	181,000	312,0	15,0	11550,0
Troponin	96,617	304,6230	34,000	71,8	3,0	3502,0
Cr	1,617	1,8416	1,000	,8	,3	15,0
CRP	146,358	94,4224	131,000	126,0	4,0	475,0

CK: CREATINE KINASE, CR: CREATININE

Πίνακας 6 : Συσχέτιση των ημερών νοσηλείας με τους εργαστηριακούς δείκτες.

	Spearman's correlation coefficient	p-value
CK	0.059	0.432
Troponin	0.176	0.018
Cr	-0.072	0.339
CRP	-0.151	0.042

CK: CREATINE KINASE, CR: CREATININE

Πίνακας 7 : Συσχέτιση εστίας λοίμωξης και βιοχημικών δεικτών

		Διάμεσος	IQR	
CK	Αναπνευστικό	249,0*	399,3	0.070
	Ουροποιητικό	118,0	172,0	
	Κολίτιδα	163,5	305,5	
	Μαλακά μόρια	229,0	807,0	
	Άλλη	222,5	243,8	
Troponin	Αναπνευστικό	41,0	79,5	0.169
	Ουροποιητικό	27,0	70,0	
	Κολίτιδα	32,5	45,5	
	Μαλακά μόρια	44,0	122,0	
	Άλλη	19,0	49,3	
Cr	Αναπνευστικό	1,1	0,8	0.403
	Ουροποιητικό	1,0	0,6	
	Κολίτιδα	1,3	1,6	
	Μαλακά μόρια	0,9	2,0	
	Άλλη	0,8	0,5	
CRP	Αναπνευστικό	113,0	139,0	0.158
	Ουροποιητικό	179,0	119,0	
	Κολίτιδα	106,0	143,9	
	Μαλακά μόρια	149,0	152,0	
	Άλλη	100,5	92,0	
CK ποσοστό παθολογικού αποτελεσματος (CK>190)	Αναπνευστικό	33	58.9	0.157
	Ουροποιητικό	23	36.5	
	Κολίτιδα	11	45.8	
	Μαλακά μόρια	10	52.6	
	Άλλη	10	55.6	

* p=0,005 vs ουροποιητικό , p-value Bonferroni correction=0.005

CK: CREATINE KINASE, CR: CREATININE, CRP: C-REACTIVE PROTEIN

Εστία λοίμωξης	Διάμεσος CK IU/L
Αναπνευστικό	249
Ουροποιητικό	118
Κολίτιδα	163,5
Μαλακά μόρια	229
Άλλη	222,5

Πίνακας 8 : Συσχέτιση της εστίας λοίμωξης με τον δείκτη CK (CREATINE KINASE)

Πίνακας 9: Συσχέτιση μικροβίου και βιοχημικών δεικτών

		Διάμεσος	IQR	
CK	<i>Clostridium difficile</i>	207,00	323,80	0.551
	<i>Ecoli</i>	186,00	147,00	
	Gram -	156,50	515,80	
	Gram+	341,00	826,50	
Troponin	<i>Clostridium difficile</i>	41,50	60,00	0.458
	<i>Ecoli</i>	20,50	49,80	
	Gram -	31,00	93,30	
	Gram+	60,00	130,30	
Cr	<i>Clostridium difficile</i>	1,50	1,80	0.178
	<i>Ecoli</i>	1,00	2,90	
	Gram -	0,95	0,60	
	Gram+	0,90	1,40	
CRP	<i>Clostridium difficile</i>	105,00	115,50	0.202
	<i>Ecoli</i>	186,00	116,80	
	Gram -	152,00	118,30	
	Gram+	131,00	222,10	
		n	%	

CK ποσοστό παθολογικού αποτελεσματος (CK>190)	<i>Clostridium difficile</i>	10	55.6	0.821
	<i>Ecoli</i>	10	50.0	
	Gram -	9	45.0	
	Gram+	11	61.1	

CK: CREATINE KINASE, CR: CREATININE, CRP: C-REACTIVE PROTEIN

Πίνακας 10 : Μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών σε σχέση με τη θνητότητα.

		όχι		ναί		
Φύλο	Άρρεν	56	78,9%	15	21,1%	
	Θήλυ	93	85,3%	16	14,7%	
XNN	όχι	141	84,9%	25	15,1%	0.018
	ναι	8	57,1%	6	42,9%	
Εστία λοίμωξης	Αναπνευστικό	41	73,2%	15	26,8%	
	Ουροποιητικό	56	88,9%	7	11,1%	
	Κολίτιδα	22	91,7%	2	8,3%	
	Μαλακά μόρια	14	73,7%	5	26,3%	
	Άλλη	16	88,9%	2	11,1%	
CK	<190	77	82,8%	16	17,2%	
	>190	72	82,8%	15	17,2%	
CK	<1500	145	85,8%	24	14,2%	<0.001
	>1500	4	36,4%	7	63,6%	
Ηλικία	Μέση τιμή±TA	73.23±16.72		81.00±69.13		<0.001
Ημέρες νοσηλείας	Διάμεσος (IQR)	8.0(6.0)		8.0(11.0)		
CK		181.0(310.0)		181.0(693.0)		
Troponin		24.0(54.0)		87.0(123.0)		<0.0001
Cr		0.90(0.60)		1.60(3.10)		<0.0001
CRP		133.0(123.0)		113.0(179.0)		

CK: CREATINE KINASE, CR: CREATININE, CRP: C-REACTIVE PROTEIN

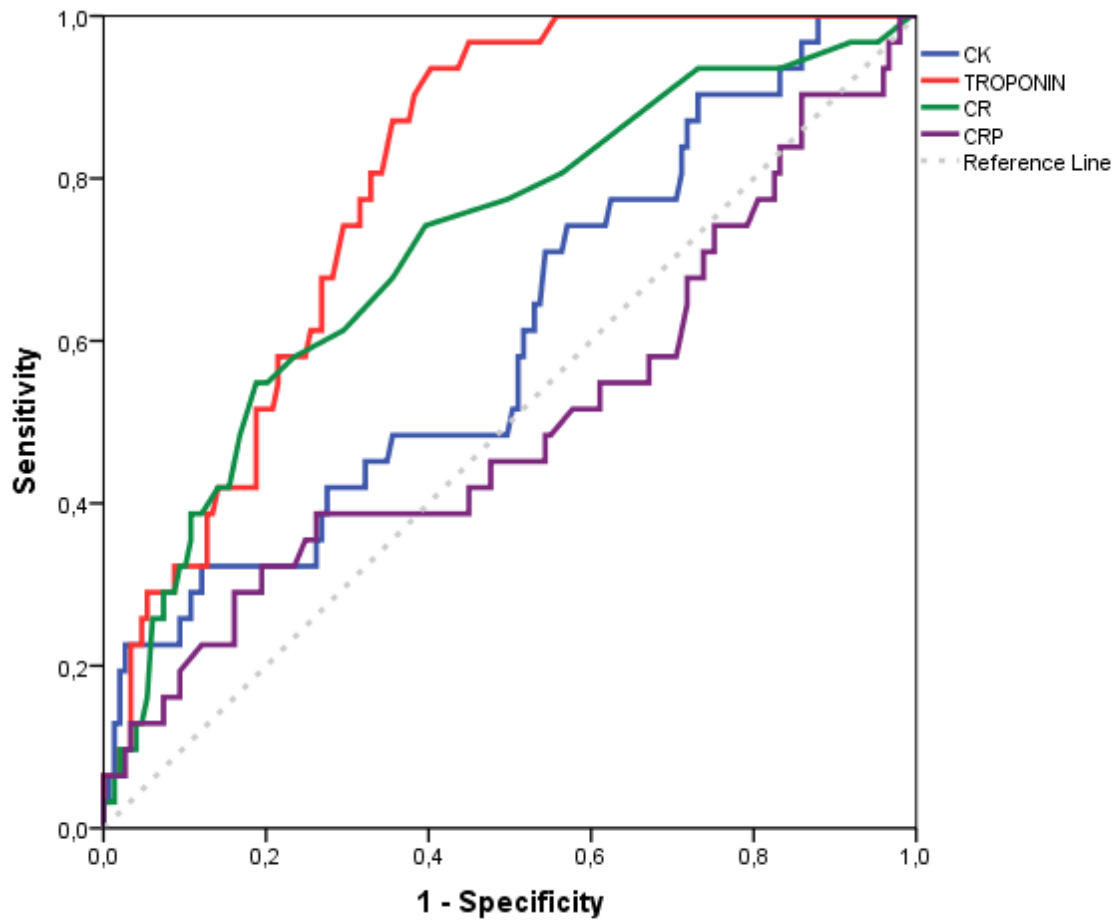
Μεταβλητή		Θνητότητα
Φύλο	Άρρεν	21,10%
	Θήλυ	14,70%
ΧΝΝ	όχι	15,10%
	ναι	42,90%
Εστία λοίμωξης	Αναπνευστικό	26,80%
	Ουροποιητικό	11,10%
	Κολίτιδα	8,30%
	Μαλακά μόρια	26,30%
	Άλλη	11,10%
CK	<190 IU/l	17,20%
	>190 IU/l	17,20%
CK	<1500 IU/l	14,20%
	>1500 IU/l	63,60%

Πίνακας 11: Μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών σε σχέση με την θνητότητα
CK: CREATINE KINASE, CR: CREATININE, ΧΝΝ: ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Πίνακας 12: ROC analysis των βιοχημικών δεικτών σε σχέση με την έκβαση του ασθενούς (θάνατος ή μη).

Μεταβλητές	Area under the curve	SE	p-value	95% CI		Cut-off point	Sensitivity	Specificity
CK	0,607	,056	0,061	0,496	0,718	128	74%	43%
TROPONIN	0,800	,035	<0,001	0,732	0,868	36	90%	62%
CR	0,717	,052	<0,001	0,615	0,819	1.05	74%	60%
CRP	0,504	,063	0,947	0,380	0,628	---	---	---

CK: CREATINE KINASE, CR: CREATININE, CRP: C-REACTIVE PROTEIN



Γραφημα 1 : ROC analysis των βιοχημικών δεικτών σε σχέση με την έκβαση του ασθενούς

Πίνακας 13 : Πολυπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών σε σχέση με την θνητότητα

ENTER method		OR	95% CI		p-value
Ηλικία	---	1,04	1,0	1,09	0.066
Φύλο	Ανδρας	1,00			0.718
	Γυναίκα	0,84	,32	2,21	
Εστία λοίμωξης	Αναπνευστικό	1,00			0,301
	Ουροποιητικό	0,39	,13	,083	0,083
	Κολίτιδα	,23	,03	,133	0,133
	Μαλακά μόρια	,75	,15	,723	0,723
XNN	όχι	1,00			0.728
	ναί	1,37	,23	8,15	
Ημέρες νοσηλείας	---	0,96	0,88	1,05	0,300
CK	>1500IU/L	8,86	1,84	42,74	0,007
Troponin	---	1,00	1,00	1,00	0,427
Cr	---	1,42	1,02	1,97	0,037
CRP	---	1,00	,99	1,00	0,517
Forward LR method		OR	95% CI		p-value
Ηλικία	---	1,05	1,01	1,1	0.015
Cr	---	1,41	1,11	1,72	0,003
CK	>1500IU/L	10,43	2,6	42,56	0,001

CK: CREATINE KINASE, CR: CREATININE, XNN: ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ, CRP: C-REACTIVE PROTEIN

6. Συζήτηση

Η σήψη αποτελεί ένα σύνθετο, κλινικό σύνδρομο, το οποίο έχει αναδειχθεί σε ένα από τα σημαντικότερα πεδία ερευνών. Η σήψη διαμορφώνεται και εκφράζεται μέσω της διαταραγμένης ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή στη λοίμωξη και εκδηλώνεται με την πρώιμη και επιβλαβή εγκατάσταση της δυσλειτουργίας των οργάνων. Η σηπτική διεργασία χαρακτηρίζεται από τη σύγχρονη παραγωγή, απελευθέρωση και αλληλεπίδραση πολλών προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες καθορίζουν, κατευθύνουν και προάγουν τη φλεγμονώδη απάντηση. Η παθογένεση και η παθοφυσιολογία της σήψης αναπαριστούν μια εύθρυπτη ισορροπία, η οποία καθορίζει και επηρεάζει την έκβαση της σήψης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η CPK αποτυπώνει την μεταβολική δυσλειτουργία και ότι η αύξηση της σχετίζεται συχνά με επιπλοκές της σήψης, όπως νεφρική ανεπάρκεια, καταπληξία, οξέωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ενώ, παράλληλα, είναι ένας φτηνός βιοχημικός δείκτης χρησιμοποιούμενος στην καθημέρα κλινική πράξη, κάνει δελεαστική τη χρήση του ως προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση και θνητότητα σηπτικών ασθενών. Ενώ, στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες, η ραβδομύλυση και η αυξημένη CPK μελετώνται σε gram-θετικές μικροβιαίμιες, καθώς και σε λοιμώξεις, κατά κύριο λόγο, μαλακών μορίων, δεν διερευνάται η συσχέτισή τους με τη θνητότητα των λοιμώξεων αυτών.^{45,65-73,91} Στη παρούσα μελέτη προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε την συσχέτιση της CK τόσο με θνητότητα των σηπτικών ασθενών, όσο και με την εστία της λοίμωξης σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν εκτός ΜΕΘ. Επιπλέον κατά τη μελέτη προσπαθήσαμε να αναδείξουμε κατά πόσο η αυξημένη CPK μπορεί να επαχθεί από συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς.

Σύμφωνα με το Sepsis-3²¹, η κλίμακα qSOFA αποτελεί ένα πρόσφορο, ικανό και ισχυρό εργαλείο για την έγκαιρη αναγνώριση ασθενών με αυξημένη πιθανότητα πτωχής έκβασης λόγω λοίμωξης. Ως εκ τούτου, το qSOFA χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο αναγνώρισης ασθενών με λοίμωξη και σήψη στα ΤΕΠ προκειμένου να ενταχθούν στην μελέτη. Στην μελέτη μας εντάχθηκαν και ασθενείς με qSOFA 1 με επιβεβαιωμένη λοίμωξη. Το 18,3% του συνόλου των ασθενών είχε δείκτη qSOFA-score 1, το 57,2% είχε qSOFA-score 2, το 24,4% είχε qSOFA-score 3, με θνητότητα 0%, 2,94% και 64,29% αντίστοιχα, γεγονός που είναι σύμφωνο με τα διεθνή δεδομένα.^{21,113-115} Η συνολική θνητότητα ήταν 17,2%, θεωρείται όμως υποεκτιμημένη λόγω της ένταξης των ασθενών με qSOFA-score 1, ωστόσο η αθροιστική θνητότητα των ασθενών με qSOFA-score 2 και 3 ήταν 21,1%, ποσοστό σύμφωνο με βιβλιογραφικές αναφορές.²¹⁻³⁰ Εν τούτοις, η θνητότητα αυτή αναφέρεται μόνο στους νοσηλευόμενους στην παθολογική κλινική και πιθανά υποεκτιμά την γενική θνητότητα

για τους εξής λόγους: δεν περιλαμβάνει τους ασθενείς που απεβίωσαν λόγω σήψης κατά την παραμονή τους στα ΤΕΠ, ούτε τους ασθενείς που χρειάστηκαν οποιαδήποτε παρέμβαση άλλης ειδικότητας (π.χ. καρδιολογική, χειρουργική, ορθοπαιδική) και εισήχθησαν στην αντίστοιχη κλινική και, τέλος, δεν προσμετρά τους ασθενείς που κρίθηκε αναγκαία η άμεση μεταφορά τους σε ΜΕΘ.

Επιπλέον, στην ομάδα των 180 ασθενών, 39,4% ήταν άνδρες και το 60,6% γυναίκες με μέση ηλικία τα 75 έτη. Η υπεραντιπροσώπευση αυτή των γυναικών έρχεται σε αντίθεση με τα επιδημιολογικά δεδομένα από βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν, κυρίως, τις ΗΠΑ (51.1% άντρες 48.9% γυναίκες), ενώ ο πληθυσμός της μελέτης είχε μεγαλύτερη μέση ηλικία σε σχέση με αυτό στις ΗΠΑ (68 έτη)^{2-3,22-30} γεγονός που μπορεί να ερμηνευτεί από το μικρό συγκρινόμενο δείγμα της μελέτης, καθώς και ότι η Ελλάδα έχει έναν από τους γηραιότερους πληθυσμούς της Ευρώπης.

Η σήψη επάγεται από πολλούς διαφορετικούς παθογόνους μικροοργανισμούς, αφορά πολλές διαφορετικές εστίες, προσβάλλει διαφορετικούς ξενιστές με πολλά διαφορετικά υποκείμενα νοσήματα και εκδηλώνεται με πολλούς διαφορετικούς μηχανισμούς. Τα gram θετικά βακτήρια είναι υπεύθυνα για το 52% περιπτώσεων σήψης και τα gram αρνητικά βακτήρια για το 38% των περιπτώσεων. Η αυξημένη εκπροσώπηση των gram θετικών βακτηριδίων αντανάκλα την αύξηση των μικροβιαμιών σχετιζόμενων με coagulase-negative Staphylococci και *Streptococcus pneumoniae*.²⁸⁻³² Τα συχνότερα Gram- αρνητικά βακτήρια που ευθύνονται για την εκδήλωση σήψης ορίζονται τα εντεροβακτηριακά. Συγκεκριμένα, η *Escherichia coli* αποτελεί το 13% του συνόλου των παθογόνων, η *Klebsiella pneumoniae* αντιστοιχεί στο 8% του συνόλου η *Pseudomonas aeruginosa*, διαπιστώνεται περίπου στο 8% των παθογόνων και ακολουθεί το *Acinetobacter spp*, το οποίο αναγνωρίζεται στο 6% όλων των παθογόνων.²⁸⁻³⁹

Στην παρούσα μελέτη, το 31,1% των σηπτικών ασθενών είχε ως εστία λοιμώξεως το αναπνευστικό, το 35% το ουροποιητικό, το 10,6% τα μαλακά μόρια, το 13,3% το γαστρεντερικό και το 10% είχε άλλη εστία. Ωστόσο, βάσει επιδημιολογικών δεδομένων από τη μελέτη EPIC II³³, οι λοιμώξεις που προκαλούν συχνότερα την εκδήλωση του σηπτικού συνδρόμου είναι οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, οι οποίες αφορούν τα 2/3 των περιπτώσεων. Σύμφωνα με τις δημοσιευμένες μελέτες, η επίπτωση της πνευμονίας αυξάνει σημαντικά με την ηλικία καθώς 50% των ενηλίκων με CAP είναι άνω των 65 ετών, ενώ με σοβαρή σήψη παρουσιάζει το 1/3 των ασθενών με CAP που εισέρχονται στο ΤΕΠ.³³ Στην παρούσα μελέτη, το 87,5% των ασθενών με λοίμωξη αναπνευστικού ήταν άνω των 65 ετών, με μέση ηλικία τα 74 έτη και με 2 (δύο) ασθενείς να εμφανίζουν

μικροβιαμία από *Streptococcus pneumoniae*.^{34,39,42} Αντιθέτως, οι ασθενείς με εστία λοιμώξεως το ουροποιητικό αποτελούσαν το μεγαλύτερο ποσοστό των υπό μελέτη περιστατικών, με το πιο συχνό παθογόνο να είναι το *Escherichia coli*. Ενώ *Klebsiella spp*, *Enterobacteriae*, *enterococci*, *Pseudomonas spp*. απομονώθηκαν με μειούμενη συχνότητα αντιστοίχως. Η επίπτωση των απομονωμένων παθογόνων συμφωνεί με τα επιδημιολογικά δεδομένα από αντίστοιχες μελέτες.³⁴⁻

36

Επιπλέον, 32 περιστατικά (17%) αφορούσαν ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, με τη κολίτιδα από *Clostridium difficile* να αφορά 20 ασθενείς (το 62,5% των ασθενών αυτών και 11% επί του συνόλου των ασθενών). Η κολίτιδα από *Clostridium difficile* είτε αποτελούσε αίτια εισαγωγής στην παθολογική κλινική ή ήταν επιπλοκή άλλης λοίμωξης κατά την νοσηλεία. Η αύξηση αυτή στην συχνότητα της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μπορεί αποδοθεί στην γενικά διαπιστωμένη κατάχρηση αντιβιοτικών, στη γήρανση του πληθυσμού και την συννοσηρότητα που χαρακτηρίζει το παθολογικό ασθενή (όπως σακχαρώδης διαβήτης, κάποιου είδους ανοσοκαταστολή, κατάχρηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων στα πλαίσια γαστροπροστασίας).³⁸ Μάλιστα, τρεις περιπτώσεις αφορούσαν συλλοίμωξη, ένας ασθενής είχε μικροβιαμία από σαλμονέλα, σε ένα περιστατικό η κολίτιδα από *Clostridium difficile* ενεπλάκει με μικροβιαμία από *Enterococcus faecium* και σε μία περίπτωση διεπιστώθη μικροβιαμία από *Pseudomonas aeruginosa*. Από την ομάδα των 32 αυτών ασθενών με ενδοκοιλιακή λοίμωξη, 4 (τέσσερις) περιπτώσεις αφορούσαν εντερίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας, μια εκ *Campylobacter jejuni*, 3 (τρεις) με υπεύθυνο παθογόνο *Salmonella spp*.

Η λοίμωξη εκ του χοληφόρου δέντρου αφορούσε 7 (εφτά) άτομα από την ομάδα αυτή των ασθενών (21% και 3.9% επί του συνόλου) ενώ καταγράφηκε 1 (ένα) περιστατικό εκκολπωματίτιδας. Το μικρό ποσοστό των εν λόγω λοιμώξεων οφείλεται στο ότι είθισται, στο νοσοκομείο διεξαγωγής της μελέτης, οι χειρουργικές αυτές λοιμώξεις, να νοσηλεύονται στην αντίστοιχη κλινική.

Η αυξημένη αθροιστική επίπτωση των λοιμώξεων ουροποιητικού και των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι πλειονότητα των ασθενών της μελέτης ήταν άνω των 65 ετών (76%), με το 27% να είναι άνω των 85 ετών. Σύμφωνα με την διεθνή μελέτη παρατήρησης EPIC II, στην οποία οι ασθενείς με λοίμωξη αποτελούσαν το 51,4% του πληθυσμού μελέτης, σχεδόν οι μισοί (48,7%) ήταν άνω των 65 ετών. Δεν υπήρχε διαφορά στην βαρύτητα της νόσου ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες (18–44, 45–64, 65–74, 75–84, ≥85), ωστόσο, η ηλικία άνω

των 85 ετών ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για νοσηλεία σε ΜΕΘ και θανάτου κατά την νοσηλεία. Η ανωτέρω μελέτη ανέδειξε ότι ασθενείς μεγαλύτεροι από 85 ετών είχαν λιγότερες αιματογενείς λοιμώξεις και λοιμώξεις ΚΝΣ, αλλά περισσότερες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Επιπλέον, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών απομονώνονται πιο συχνά gram-αρνητικά βακτήρια και στην κατηγορία αυτή των ασθενών η θνητότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη.³³

Ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με λοίμωξη μαλακών μορίων είχαν ως κύριο παθογόνο, ως αναμένονταν, τον *Staphylococcus aureus* (MSSA και MRSA) και σε μικρότερη επίπτωση τους στρεπτόκοκκους.^{45,55,62-65}

Εντούτοις, ανάμεσα στους ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη, συγκαταλέγονται: μία εγκεφαλίτιδα από ιό του Δυτικού Νείλου, ένα περιστατικό με φυματιώδη μηνιγγίτιδα, μια πνευμονίτιδα σε ασθενή με ιλαρά, μία περίπτωση ελονοσίας από *plasmodium vivax* καθώς και 2 (δύο) ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος που ενεπλάκει με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Στις ειδικές αυτές λοιμώξεις δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης με εξαίρεση τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα.

Αξιοσημείωτο είναι ότι, με βάση την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση των μεταβλητών σε σχέση με την θνητότητα, προκύπτει ότι τα άτομα με εστία λοίμωξης το ουροποιητικού έχουν 60% μικρότερη πιθανότητα θανάτου σε σχέση με αυτά που η εστία είναι το αναπνευστικό.

Στην παρούσα μελέτη, δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις εστίες λοίμωξης σε σχέση με τους δείκτες Troponin ($p=0,169$), Cr ($p=0,403$), CRP ($p=0,158$) και CK ($p=0,157$). Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των λοιμώξεων αναπνευστικού με το δείκτη CK ($p=0,070$), χωρίς αυτή η σχέση να είναι στατιστικά σημαντική. Ταυτόχρονα, ασθενείς των οποίων η εστία λοίμωξης ήταν το αναπνευστικό είχαν υψηλότερη τιμή CK σε σχέση με το ουροποιητικό ($p=0,005$). Αξιοσημείωτο είναι ότι ασθενείς με CPK σε επίπεδα ραβδομύωσης ($CPK_{CUT-OFF}>1500$ IU/l) είχαν στην πλειονότητα τους λοίμωξη αναπνευστικού ή μαλακών μορίων, γεγονός αναμενόμενο λόγω της επαγόμενης συχνά από τις λοιμώξεις αυτές μυϊκής βλάβης.⁸²⁻⁹⁰ Αντιθέτως, κανένας άλλος από τους εκτιμώμενους βιοχημικούς δείκτες δεν σχετίζεται με την εστία λοίμωξης ή κάποιο συγκεκριμένο παθογόνο.

Στην μελέτη, επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι μέρες νοσηλείας έχουν, χαμηλή μεν, αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο με τους δείκτες CRP και τροπονίνη. Πιθανά η σχέση αυτή να αποδοθεί στο ότι μυοκαρδιακή βλάβη στην πορεία της σηπτικής διαδικασίας δυσχεραίνει την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών και έχει ως επακόλουθο την παράταση της νοσηλείας τους.¹¹⁷ Επιπροσθέτως, ο δείκτης CRP αποτυπώνει το επίπεδο της φλεγμονώδους αντίδρασης και την εξέλιξη της λοίμωξης, με βραδύτερη, ωστόσο, ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις σε σχέση με άλλους δείκτες όπως η προκαλσιτονίνη. Εντούτοις, παραμονή σε υψηλά επίπεδα της CRP μπορεί να συνηγορεί σε εμμονή της λοιμώξεως και ανάγκη τροποποίησης αγωγής και επακόλουθη παράταση νοσηλείας.¹¹⁶

Όσον αφορά την έκβαση των ασθενών όπως αυτή εκφράζεται από την θνητότητα, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το φύλο, την εστία λοίμωξης, τις ημέρες νοσηλείας, τους βιολογικούς CRP και CPK (ως ποσοτική και ποιοτική μεταβλητή με Cut-off point >190 IU/L ως παθολογική τιμή). Αντιθέτως, ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με χρόνια νεφρική νόσο, με υψηλή τιμή τροπονίνης, κρεατινίνης και CPK άνω των 1500 IU/l παρουσίασαν αυξημένη θνητότητα. Αξιοσημείωτο είναι στους ασθενείς με σήψη και CPK > 1500 IU/l η θνητότητα ήταν 63,9%. Η μέση ηλικία των ασθενών που απεβίωσαν ήταν μεγαλύτερη (81 έτη) σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που επέζησαν (73,23 έτη) χωρίς να διαπιστώνεται στους θανόντες διαφορά σε σχέση με το φύλο παρά την αυξημένη εκπροσώπηση των γυναικών συνολικά στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Επιπροσθέτως, ενώ οι δείκτες τροπονίνη και Cr είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική ικανότητα της θνητότητας με ευαισθησία 90% και 74% και ειδικότητα 62% και 60% αντιστοίχως, ο δείκτης CPK εμφάνισε ικανοποιητική ευαισθησία 75% όχι όμως ειδικότητα.

Εν κατακλείδη, η παρούσα μελέτη κατόρθωσε να δείξει την συσχέτιση της αυξημένης κρεατινικής φωσφοκινάσης σε επίπεδα ραβδομύλωσης τόσο με την θνητότητα των ασθενών όσο και με την εστία της λοίμωξης (καθώς αφορούσε κυρίως λοιμώξεις αναπνευστικού και μαλακών μορίων). Παρά ταύτα, δεν κατορθώσαμε να αναδείξουμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της CPK τόσο ως ποσοτική όσο και ως ποιοτική μεταβλητή (CPK CUT-OFF >190 IU/L) με την έκβαση ασθενών, την εστία λοίμωξης και τον υπεύθυνο μικροβιακό παράγοντα. Η αποτυχία αυτή οφείλεται πιθανά όχι τόσο στον μέγεθος του υπό μελέτη πληθυσμού αλλά σε περιορισμούς που αφορούσαν το σχεδιασμό της μελέτης και κυρίως τα κριτήρια ένταξης των ασθενών. Στην μελέτη δεν περιελήφθησαν

ασθενείς με σοβαρή σήψη οι οποίοι δεν εισήχθησαν και νοσηλεύτηκαν στη παθολογική κλινική. Το γεγονός αυτό μπορεί να ήταν απότοκο είτε της ανάγκης για χειρουργική αντιμετώπιση της εστίας λοίμωξης (σοβαρές λοιμώξεις μαλακών μορίων, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού) ή γιατί κρίθηκε επιβεβλημένη η νοσηλεία των ασθενών από αλλότρια ειδικότητα (σοβαρές λοιμώξεις αναπνευστικού που αντιμετωπίστηκαν από την πνευμονολογική κλινική, οξύ στεφανιαίο επεισόδιο που ενεπλάκη με λοίμωξη και αντιμετωπίστηκε στην καρδιολογική κλινική κτλ). Επιπλέον, οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν εξαρχής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, χωρίς να εισαχθούν στην παθολογική κλινική ή απεβίωσαν στα ΤΕΠ δεν εντάχθηκαν στην μελέτη. Αντιθέτως, κατά την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης περιελήφθησαν ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη χωρίς να μπορούν να ενταχθούν με αυστηρά κριτήρια στον ορισμό της σήψης (όπως ασθενείς με q-SOFA 1).

7. Συμπεράσματα

Από την μελέτη προκύπτει ότι σηπτικοί ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με χρόνια νεφρική νόσο, με υψηλή τιμή τροπονίνης, κρεατινίνης και τιμές CK πάνω από 1500 IU/l παρουσίασαν αυξημένη θνητότητα. Επιπλέον, ασθενείς με λοίμωξη του ουροποιητικού, που αποτελούν και την πλειοψηφία των νοσηλευόμενων σηπτικών ασθενών, έχουν 60% μικρότερη πιθανότητα θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς που η εστία λοίμωξεως είναι το αναπνευστικό.

Οι πιο ισχυροί δημογραφικοί και κλινικοί προγνωστικοί δείκτες θνητότητας ήταν οι ηλικία, η κρεατινίνη και η CPK >1500 IU/l. Συγκεκριμένα, η αύξηση της ηλικίας κατά 1 έτος επιφέρει την αύξηση της πιθανότητας του θανάτου του ασθενούς κατά 5%, η αύξηση της κρεατινίνης κατά 1mg/dl επιφέρει την αύξηση της πιθανότητας του θανάτου του ασθενούς κατά 41 % και, τέλος, σηπτικοί ασθενείς με CK ορού πάνω από 1500 IU/l έχουν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου σε σχέση με ασθενείς με CK κάτω από 1500 IU/l.

Σε σχέση με το αρχικό ερώτημα της μελέτης, ο βιολογικός δείκτης CPK ως ποσοτική μεταβλητή δε συσχετίζεται με τις ημέρες νοσηλείας αλλά έχει καλή ευαισθησία ως προγνωστικός δείκτης θνητότητας με χαμηλή ωστόσο ειδικότητα. Η δυσμενή έκβαση συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την τροπονίνη και την κρεατινίνη, αλλά όχι με την CPK ως ποσοτική μεταβλητή. Επιπλέον στις λοιμώξεις αναπνευστικού παρατηρούνται μεγαλύτερες τιμές CPK ενώ δεν κατέστη δυνατή η συσχέτιση της κρεατινικής κινάσης με το είδος του μικροβίου είτε σαν ποσοτική μεταβλητή είτε

σαν ποιοτική (cut-off point 190 IU/l και cut-off point >1500 IU/l). Ωστόσο αύξηση της CPK άνω των 1500 IU/l συσχετίζεται τόσο με δυσμενή έκβαση όσο με την εστία λοίμωξης, αφορώντας σχεδόν εξολοκλήρου τις λοιμώξεις αναπνευστικού και μαλακών μορίων.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε, στο μέλλον, τόσο η CK, όσο και η τροπονίνη να χρησιμοποιηθούν ως πρόσθετοι βιολογικοί δείκτες σε ένα εύχρηστο σύστημα βαθμονόμησης με επιδημιολογικά και κλινικά κριτήρια αντίστοιχα με αυτά του qSOFA. Με αντίστοιχο τρόπο χρησιμοποιήθηκαν και οι δύο βιολογικοί δείκτες στην τωρινή πανδημία COVID-19.⁵⁴ Η κρεατινίνη ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνητότητας ήδη χρησιμοποιείται από το SOFA score. Ωστόσο, η παρούσα μελέτη δεν μπόρεσε να αναδείξει την CK ως ισχυρό προγνωστικό δείκτη δυσμενούς έκβασης σε σηπτικούς ασθενείς. Θα μπορούσε ίσως να εδραιωθεί μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του συγκεκριμένου βιοδείκτη με την θνητότητα των σηπτικών ασθενών, αν ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν μεγαλύτερος και κυριώς αν συμπεριελάμβανε τους νοσηλευόμενους με σήψη ασθενείς σε ΜΕΘ, οι οποίοι εξ ορισμού εμφανίζουν σοβαρότερη κλινική εικόνα και δυσμενέστερη έκβαση. Ο στόχος είναι η διαμόρφωση ενός χρηστικού, πρόσφορου, ικανού και ισχυρού εργαλείου για την έγκαιρη αναγνώριση ασθενών με αυξημένη πιθανότητα πτωχής έκβασης λόγω λοίμωξης. Η ταχύτερη εντόπιση των ασθενών με πιθανή δυσμενή εξέλιξη συνεπάγεται την άμεση και αποτελεσματική εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η επίσπευση και βελτίωση της αντιμετώπισης επιτυγχάνει, αποδεδειγμένα, την ευνοϊκότερη έκβαση των ασθενών με μείωση της θνητότητας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σήψη αποτελεί μια απειλητική, δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση με υψηλή επίπτωση και αυξημένη θνητότητα. Οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη συχνά εμφανίζουν ραβδομυόλυση ή/και αύξηση της CK.

ΣΚΟΠΟΣ :Η συσχέτιση των επιπέδων της κρεατινικής φωσφοκινάσης ορού νοσηλευόμενων ασθενών με την αιτία της σήψης. Η κρεατινική φωσφοκινάση ως προγνωστικός δείκτης θνητότητας και έκβασης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην μελέτη εντάχθηκαν 180 ασθενείς που εισήχθησαν και νοσηλεύθηκαν στην παθολογική κλινική του ΓΝ 'Θριάσιο' Ελευσίνας κατά την διάρκεια ενός έτους λόγω λοίμωξης και σήψης. Οι παράγοντες που αξιολογήθηκαν με το πέρας των 12 μηνών ήταν: η ηλικία, το φύλο, qSOFA , CPK, τροπονίνη, κρεατινίνη, αιμοκαλλιέργειες, παθογόνος μικροβιακός παράγοντας, εστία λοίμωξης, έκβαση-θάνατος, νοσηλεία σε ΜΕΘ, ημέρες νοσηλείας, ανάγκη συνεδρίας αιμοκάθαρσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το 39,4% ήταν άνδρες και το 60,6% γυναίκες με μέση ηλικία τα 75 έτη και διάμεσο των ημερών νοσηλείας τις 8 ημέρες. Υπάρχει στατιστικά σημαντική χαμηλή συσχέτιση των ημερών νοσηλείας μόνο με τους εργαστηριακούς δείκτες Troponin ($r= 0.176$ $p=0.018$), CRP ($r= -0.151$ $p=0.042$). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις εστίες λοίμωξης σε σχέση με τους δείκτες Troponin ($p=0,169$) , Cr ($p=0.403$), CRP ($p=0.158$) και την CK ($p=0,157$). Οι ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού είχαν υψηλότερη τιμή CK σε σχέση με τους ασθενείς με λοίμωξη ουροποιητικού ($p=0,005$). Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την έκβαση του ασθενούς για τους δείκτες ηλικία ($p<0.001$), XNN ($p=0,018$), Troponin ($p<0,001$), Cr ($p<0,001$), CKcut-off1500 ($p<0,001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με XNN, με υψηλή τιμή τροπονίνης, κρεατινίνης και τιμές CK πάνω από 1500 παρουσίασαν αυξημένη θνητότητα. Ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού είχαν υψηλότερες τιμές CK. Οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες για κακή έκβαση ήταν η ηλικία, η τροπονίνη, κρεατινίνη και η CPK cut-off point >1500. IU/l

Λέξεις κλειδιά: Σήψη, Creatine kinase (CK), creatine phosphokinase (CPK), μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση

ABSTRACT

Sepsis is a syndrome, which is formed by an aberrant or dysregulated host response to infection and is complicated by the presence of a life-threatening organ dysfunction. Septic patients often develop rhabdomyolysis and/or increased CK.

OBJECTIVE: correlate the serum CK levels of hospitalized patients with the cause of sepsis Examine CPK as a predictive factor for mortality and in-hospital outcome.

MATERIAL AND METHOD: The study included 180 patients admitted and hospitalized due to infection/sepsis, in the pathology clinic of General Hospital 'Thrasio' Elefsina during 12months. The factors evaluated: age, sex, qSOFA, CPK and troponin, creatinine, blood cultures, pathogen from any source of infection related to sepsis, type of infection, complications and death, admission in ICU, days of hospitalization, acute kidney injury with need for dialysis.

RESULTS: 39.4% men and 60.6% women, average age 75 years, median of 8 hospitalization. There is a statistically significant correlation of hospitalization days with Troponin ($r = 0.176$ $p = 0.018$) and CRP ($r = -0.151$ $p = 0.042$). There is no statistically significant relation between infection foci and Troponin ($p = 0.169$), Cr ($p = 0.403$), CRP ($p = 0.158$) CK ($p = 0.157$). Patients with respiratory infection had higher CK value than those with urinary tract infection ($p = 0.005$). There is no statistically significant correlation between patient's outcome, sex ($p = 0.314$), infection foci ($p = .087$), CK cut-off 190 ($p = 1,000$), hospitalization days ($p = 0.248$), CPK ($p = 0.99$) and CRP ($p = 0.947$), while outcome was statistically significant related with age ($p < 0.001$), CKD ($p = 0.018$), Troponin ($p < 0.001$), Cr ($p < 0.001$), CK cut-off 1500 ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: Elderly patients with chronic kidney disease, with high troponin, creatinine and CK values above 1500 IU/L showed increased mortality. Patients with a respiratory infection had higher creatinine kinase values. The best prognostic indicators for poor outcome were age, troponin, creatinine and CPK cut-off point > 1500 IU/L.

Key words: Sepsis, Creatine kinase (CK), creatine phosphokinase (CPK), myositis, rhabdomyolysis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bone RC¹, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55.
2. Levy MM¹, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801-810.
4. Bong SM, Moon JH, Nam KH, Lee KS, Chi YM, Hwang KY. Structural studies of human brain-type creatine kinase complexed with the ADP-Mg²⁺-NO₃⁻ -creatine transition-state analogue complex. FEBS Lett. 2008 Nov 26;582(28):3959-65
5. Chanson JB, Dakayi C, Lannes B, Echaniz-Laguna A. Benign acute myositis in an adult patient. BMJ Case Rep. 2018 May 29;2018
6. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. Cleve Clin J Med. 2016 Jan;83(1):37-42.
7. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2019;15:1-10.
8. Aksenov MY, Aksenova MV, Payne RM, Smith CD, Markesbery WR, Carney JM. The expression of creatine kinase isoenzymes in neocortex of patients with neurodegenerative disorders: Alzheimer's and Pick's disease. Exp. Neurol. 1997 Aug;146(2):458-65.

9. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the phosphocreatine circuit for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 1992;281:21-40.
10. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2007. Chapter 3, Core Blood Analytes;p.46-56.
11. Manual of Laboratory and Diagnostic Tests;2008;p.193-195.
12. Al-Hadi HA, Fox KA. Cardiac markers in the early diagnosis and management of patients with acute coronary syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2009 Dec;9(3):231-46.
13. Swaanenburg JC, Dejongste MJ, Volmer M, Kema IP. Analytical aspects of the automated CKMB_{1,2} and CKMM_{1,2,3} isoform determination and its relation to other biochemical markers. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 1998 Apr;58(2):167-76.
14. Gianfranco Cervellin, Ivan Comelli, Mario Benatti, Fabian Sanchis-Gomar, Antonella Bassi, Giuseppe Lippi. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clinical Biochemistry*.2017;60:656-662.
15. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE (2005) Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care* 9: 158–169.
16. Allison RC, Bedsole DL (2003) The Other Medical Causes of Rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 326(2): 79–88.
17. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the phosphocreatine circuit for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 1992;281:21-40.

18. Wallimann T, Hemmer W. Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol Cell Biochem* 1994;133-134:193-220. 3. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med* 2016;83:37-42.
19. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med* 2016;83:37-42.
20. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relation between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9: 637–641.
21. Visweswaran P, Guntupalli LJ (1999) Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 15: 415–28.
22. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *CritCare Med.* 1992; 20(6):864-874.
23. Greg S. Martin, David M. Mannino, Stephanie Eaton, Marc Moss. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554
24. Jeremy Stoller, Laura Halpin, Matthew Weis, Brett Aplin, Weikai Qu, Claudiu Georgescu, Munier Nazzal. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *Journal of Critical Care*; 2016(31) 58–62.
25. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012;40(3):754–61.

26. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007;35(5):1244–50.
27. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. What is the best method for estimating the burden of severe sepsis in the United States? *J Crit Care* 2012;27(4):414.e411–9.
28. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369(21): 2063.
29. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, Kadri SS, Angus DC, Danner RL, Fiore A, Jernigan JA, Martin GS, Septimus E, Warren DK, Karcz A, Chan C, Menchaca J, Wang R, Gruber S, Klompas M1; CDC Prevention Epicenter Program. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA* 2017 Oct 3;318(13):1241-1249.
30. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
31. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence and etiology, 1985–2006. *Medicine* 2008;87:234–49.
32. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
33. Dimopoulos G, Koulenti D, Blot S, Sakr Y, Anzueto A, Spies C, et al. Extended prevalence of infection in intensive care study investigators. critically ill elderly adults with infection: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care study. *J Am Geriatr Soc*. (2013) 61:2065–71.

34. Esme M, Topeli A, Yavuz BB, Akova M. Infections in the Elderly Critically-Ill Patients. *Front Med (Lausanne)*.2019 Jun 6;6:118.
35. Thornton HV, Hammond A, Hay AD. Urosepsis: a growing and preventable problem? *Br J Gen Pract*. 2018 Oct;68(675):493-494
36. Wagenlehner FM, Tandogdu Z, Bjerklund Johansen TE. An update on classification and management of urosepsis. *Curr Opin Urol*. 2017 Mar;27(2):133-137.
37. Kaye KS, Marchaim D, Chen T-Y, Chopra T, Anderson DJ, Choi Y, et al. Predictors of nosocomial blood stream infections in older adults. *J Am Ger Soc*. (2011) 59:622–7.
38. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* infection in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med*. (2017) 167:152–8.
39. O'Brien JM Jr, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *Am J Med*. 2007 Dec;120(12):1012-22.
40. Pesik NT, Otten EJ. Severe rhabdomyolysis following a viral illness: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1996;14:425-428.
41. Chih-Cheng Lai, Cheng-Yi Wang, Hen-I. Lin. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury Associated With 2009 Pandemic Influenza A(H1N1). *Am J of Kidney Diseases*. 2010 Mar; 55(3): 615
42. Takayanagi N, Tokunaga D, Kubota M, et al. Community-acquired pneumonia with rhabdomyolysis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2005;43(12):731-735

43. S. Patel, R. Mulyala, and N. Katta. Unusual presentation of coxsackie B rhabdomyolysis: case report and literature review. *Am J of Hosp Med.* 2014;(6):4
44. Fodili F, van Bommel EF: Severe rhabdomyolysis and acute renal failure following recent Coxsackie B virus infection. *Neth J Med.* 2003, 61:177.
45. Crum-Cianflone NF: Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev.* 2008, 21:473.
46. McCabe JL, Duckett S, Kaplan P. Epstein-Barr virus infection complicated by acute rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 1988; 6:453.
47. Sui M, Tang W, Wu C. Myocardial calcification found in Epstein-Barr viral myocarditis and rhabdomyolysis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(49)
48. Ueno Y, Kondo K, Kidokoro N, et al. Hepatitis C infection and polymyositis. *Lancet* 1995; 346:319.
49. Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology* 2016; 86:211.
50. G. Venezia, A. Licata, V. Di Marco, A. Craxì, P. L. Almasio. Acute polymyositis during treatment of acute hepatitis C with pegylated interferon alpha-2b. *Dig and Liver Dis.* 2005;37(11):882-885.
51. Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve* 2009;40:1043–53.
52. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: a review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2016;127:1764–73.

53. Rebecca G. Same, Samuel McAleese, Allison L. Agwu, Ravit Arav-Boger. Acute HIV in an Adolescent Male With Fever and Rhabdomyolysis. *Journal of Adolescent Health*. 2019Oct;65(4):567-569.
54. Shi S et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25
55. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:473.
56. Husain, S., and N. Singh. 2002. Pyomyositis associated with bacillary angiomatosis in a patient with HIV infection. *Infection* 30:50–53.
57. Hussain, S., A. Sequeira, A. Malik, and J. Huang. 2006. Disseminated actinomycosis with multifocal muscular involvement. *J. La. State Med. Soc.*
58. Wagner, J. G., P. M. Schlievert, A. P. Assimacopoulos, J. A. Stoehr, P. J. Carson, and K. Komadina. Acute group G streptococcal myositis associated with streptococcal toxic shock syndrome: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23:1159–1161.
59. Walling, D. M., and W. G. Kaelin, Jr. 1991. Pyomyositis in patients with diabetes mellitus. *Rev. Infect. Dis.* 13:797–802.
60. Wang, J. Y., L. N. Lee, P. R. Hsueh, J. Y. Shih, Y. L. Chang, P. C. Yang, and K. T. Luh. 2003. Tuberculous myositis: a rare but existing clinical entity. *Rheumatology* 42:836–84.
61. M.E. Habeych, et al. Purulent infectious myositis (formerly tropical pyomyositis) *J. Neurol. Sci.* 413(2020)1167675.
62. Crum, N. F. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am. J. Med.* 2004;117:420–428.

63. Behar, D. M., and H. Ben-Ami. Myositis accompanying Rickettsia conorii infection. *Isr. Med. Assoc. J.* 2001;3:471–472.
64. Berger, R. P., and R. M. Wadowsky. Rhabdomyolysis associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*: a case report. *Pediatrics* 2000;105:433–436.
65. Brook, I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int. J. Surg.* 2007;30:1–11.
66. Agrawal, S. N., A. J. Dwivedi, and M. Khan. Primary psoas abscess. *Dig. Dis. Sci.* . 2002;47:2103–2105.
67. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med* 2004; 117:420.
68. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59:147.
69. Adamski, G. B., E. H. Garin, W. E. Ballinger, and S. T. Shulman. Generalized non suppurative myositis with staphylococcal septicemia. *J. Pediatr.* 1980;96:964–967.
70. Adams, E. M., S. Gudmundsson, D. E. Yocum, R. C. Haselby, W. A. Craig, and W. R. Sundstrom. Streptococcal myositis. *Arch. Intern. Med.* 1985;145:1020–1023.
71. Kern, L., C. Rassbach, and M. Ottolini. Streptococcal pyomyositis of the psoas: case reports and review. *Pediatr. Emerg.* 2006;Care 22:250–253.
72. Back, S. A., T. O’Neill, G. Fishbein, and G. Gwinup. A case of group B streptococcal pyomyositis. 1990; *Rev. Infect. Dis.* 12:784–787.

73. Bangsberg, D. R., J. I. Rosen, T. Arago'n, A. Campbell, L. Weir, and F. Perdreau-Remington. Clostridial myonecrosis cluster among injection drug users: a molecular epidemiology investigation. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:517–522.
74. El-Masry, S. Spontaneous gas gangrene associated with occult carcinoma of the colon: a case report and review of the literature. *Int. Surg.* 2005; 90:245–247.
75. Abdelwahab, I. F., M. J. Klein, G. Hermann, and M. Abdul-Quader. Solitary cysticercosis of the biceps brachii in a vegetarian: a rare and unusual pseudotumor. *Skeletal Radiol.* 2003; 32:424–428.
76. Abe, K., H. Shimokawa, T. Kubota, Y. Nawa, and A. Takeshita. Myocarditis associated with visceral larva migrans due to *Toxocara canis*. *Intern. Med.* 2002; 41:706–708.
77. Jarowski, C. I., M. A. Fialk, H. W. Murray, G. J. Gottlieb, M. Coleman, C. R. Steinberg, and R. T. Silver. Fever, rash, and muscle tenderness. A distinctive clinical presentation of disseminated candidiasis. *Arch. Intern. Med.* 138:544–546. 1978;
78. Javier, R. M., J. Sibilía, A. S. Lugger, S. Natarajan-Ame, J. J. Kuntz, and R. Herbrecht. Fatal *Aspergillus fumigatus* myositis in an immunocompetent patient. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20:810–813.
79. Jeandel, C., C. Perret, H. Blain, P. Jouanny, F. Penin, and M. C. Laurain. Rhabdomyolysis with acute renal failure due to *Borrelia burgdorferi*. *J. Intern. Med.* 1994;235:191
80. Durston, J. H., and F. J. Jefferiss. Syphilitic myositis. *Br. J. Vener. Dis.* 1975; 51:141–142.
81. Finsterer J1, Hess B. Neuromuscular and central nervous system manifestations of *Clostridium perfringens* infections. *Infection.* 2007 Dec;35(6):396-405.
82. Cohen O, Leibovici L, Mor F, Wysenbeek A. Significance of elevated levels of serum creatine phosphokinase levels in febrile disease: a prospective study. *Rev Infect Dis* 1991;13:237-242.

83. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: Three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1996;22:642-649.
84. Kumar AA, Bhaskar E, Shantha GPS, Swaminathan P. Rhabdomyolysis in community acquired bacterial sepsis-a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009;4:7182.
85. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS. Rhabdomyolysis during Therapy with Daptomycin. *Clin Infect Dis* 2006;42:108-110.
86. Iguchi N, Fujino Y, Uchiyama A, Hirao O, Ohta N, Mashimo T, Morii E. Rhabdomyolysis induced by *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *J Anesth* 2008;22:173-176.
87. Meijer AR, Fikkers BG, Keijzer MH, Van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 2003;29:1121-1125.
88. Ojukwu IC, Newton DW, Luque AE, Kotb MY, Menegus M. Invasive Group C *Streptococcus* infection associated with rhabdomyolysis and disseminated intravascular coagulation in a previously healthy adult. *Scand J Infect Dis* 2001;33:227-229.
89. Asao K, Utsunomiya Y, Hirano K, Shike T, Imasawa T, Omura K, Tomonari H, Kawamura T, Kuriyama S, Sakai O. Rhabdomyolysis associated with bacteremia due to *Streptococcus viridans*. *Intern Med* 1995;34:785-789.
90. Betrosian A, Thireos E, Kofinas G, Balla M, Papanikolaou M, Georgiadis G. Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 1999;25:469-474.
91. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020 Apr 1;101(7):409-418.
92. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016 May 23;353:i1585.

93. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul 13. Sepsis: recognition, diagnosis and early management.
94. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med*. 2020 Jan;87(1):53-64.
95. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και τη Θεραπεία των Λοιμώξεων. 2015 Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων.
96. SCC Hour-1 Bundle Surviving Sepsis Campaign
97. Freund Y, et al. European Society of Emergency Medicine position paper on 1-hour sepsis bundle of the Surviving Sepsis Campaign: expression of concern. *Eur J Emerg Med* 2019 Aug;26(4):232-233.
98. Mitchel M Levy et al. The Surviving Sepsis Campaign Bundle:2018 update. *Cri Care Med*.2018Jun;46(6):997-1000.
99. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12:315–321 23.
100. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al (2015) Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 43:567–573.
101. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R et al (2013) Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 56:790–797.
102. Martin C, Viviani X, Leone M et al (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28:2758–2765.
103. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1907–15.
104. Duus N, Shogilev DJ, Skibsted S, et al. The reliability and validity of passive leg raise and fluid bolus to assess fluid responsiveness in spontaneously breathing emergency department patients. *J Crit Care*. 2015;30(1):217.e1–5.

105. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259–65.
106. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, et al. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care.* 2013;17(5):R246.
107. Gabor Xantus , Penny Allen , Sharon Norman, Peter Kanizsai. Antibiotics administered within 1 hour to adult emergency department patients screened positive for sepsis: a systematic review. *Eur J Emerg Med.* 2019 Dec 18. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000654
108. Sepsis.. Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management. Nicholas S. Ward Mitchell M. Levy. 207-218.
109. James A. Russell. When and how to use predictive biomarkers for corticosteroid treatment of septic shock. *Crit Care.*2018;22:318
110. Osamu Ogasawara, Taiki Kojima, Mitsunori Miyazu, Kazuya Sobue. Impact of the stress ulcer prophylactic protocol on reducing the unnecessary administration of stress ulcer medications and gastrointestinal bleeding: a single-center, retrospective pre-post study. *J Intensive Care.* 2020; 8: 10. Published online 2020 Jan 16. doi: 10.1186/s40560-020-0427-8
111. Donald M Yealy, David T Huang, Anthony Delaney, Marian Knight, Adrienne G Randolph, Ron Daniels, Tim Nutbeam. Recognizing and managing sepsis: what needs to be done? *BMC Med.* 2015;13:98.
112. Michael A. Matthay, Rachel L. Zemans, Guy A. Zimmerman, Yaseen M. Arabi, Jeremy R. Beitler, Alain Mercat, Margaret Herridge, Adrienne G. Randolph, Carolyn S. Calfee. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1):18.
113. Amland R.C., Sutariya B.B. Quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (qSOFA) and St. John Sepsis Surveillance Agent to Detect Patients at Risk of Sepsis: An Observational Cohort Study. *Am. J. Med. Qual.* 2018;33:50–57.
114. April M.D., Aguirre J., Tannenbaum L.I., Moore T., Pingree A., Thaxton R.E., Sessions D.J., Lantry J.H. Sepsis clinical criteria in emergency department patients admitted to an intensive care unit: An external validation study of quick sequential organ failure assessment. *J. Emerg. Med.* 2017;52:622–631.

115. Boulos D., Shehabi Y., Moghaddas J.A., Birrell M., Choy A., Giang V., Nguyen J., Hall T., Le S. Predictive value of quick Sepsis-Related Organ Failure Scores following sepsis-related Medical Emergency Team calls: A retrospective cohort study. *Anaesth. Intens. Care.* 2017;45:688–694.
116. Yang et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann. Intensive Care* (2016) 6:51.
117. 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(1):75-81.