

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α' ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «Ο ΕΥΑΓΕΛΙΣΜΟΣ»**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΟΤΑΝΙΔΟΥ**

---

---

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΣ ΣΕ ΣΗΠΤΙΚΟΥΣ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΛΑΥΡΑΝΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ-ΓΕΩΡΓΙΑ**

**ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (Msc)**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2021**

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

- 1) Σπύρος Ζακυνθινός (Επιβλέπων)**
- 2) Σπύρος Μετζελόπουλος**
- 3) Παρασκευή Κατσαούνου**

### **Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή**

- 1) Σπύρος Ζακυνθινός**
- 2) Σπύρος Μετζελόπουλος**
- 3) Παρασκευή Κατσαούνου**
- 4) Νικόλαος Κουλούρης**
- 5) Χριστίνα Ρούτση**
- 6) Ιωάννης Καλομενίδης**
- 7) Ιωάννης Βασιλειάδης**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ενώ η σελίδα με τις ευχαριστίες είναι η πρώτη μίας διδακτορικής διατριβής, είναι η τελευταία που γράφεται από τον υποψήφιο διδάκτορα. Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Επιθυμώ να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που συνέβαλλαν σε αυτή την προσπάθεια.

Αρχικά, θέλω να ευχαριστήσω ολόθερμα τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Σπύρο Ζακυνθινό και οι λόγοι είναι πολλοί. Μαζί του εκπόνησα τη μεταπτυχιακή μου μελέτη και κατόπιν μου έδωσε την ευκαιρία, να προχωρήσω στη διδακτορική έρευνα. Με την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την αμέριστη συμπαράσταση του και την ολοκληρωμένη και επιστημονική καθοδήγηση του, με εισήγαγε σε θέματα εντατικολογίας και έρευνας. Η ευρεία γνώση του στο αντικείμενο καθώς και η αμέριστη του υποστήριξη, ήταν καθοριστικές, τόσο στη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας, όσο και τη συγγραφή του παρόντος κειμένου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Σπύρο Μεντζελόπουλο και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Παρασκευή Κατσαούνου, για τη διακριτική και πολύτιμη στήριξη τους, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής, κκ. Κουλούρη Νικόλαο, Ρούτση Χριστίνα, Καλομενίδη Ιωάννη και Βασιλειάδη Ιωάννη για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν στην παρουσίασή μου.

Με αίσθημα ευγνωμοσύνης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη συνεργάτιδα του αιματολογικού εργαστηρίου του ΠΓΝΑ Ευαγγελισμός κ. Αικατερίνη Γερανάκη, που με τις γνώσεις της στον εργαστηριακό τομέα, συμμετείχε ενεργά στο πειραματικό έργο της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, της Α΄ Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του ΠΓΝΑ Ευαγγελισμός, για την πολύτιμη βοήθεια τους και την αρμονική συνεργασία μας σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, με προϊστάμενη αρχή την περίοδο εκείνη την κ. Κωνσταντίνα Βαρζελιώτη.



**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΣ ΣΕ ΣΗΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

<b>ΕΚΤΕΝΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>8</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>14</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>16</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>17</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>18</b>
<b>ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ - ΟΡΙΣΜΟΙ .....</b>	<b>18</b>
<b>ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ.....</b>	<b>21</b>
<b>ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ – ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ .....</b>	<b>21</b>
<b>T-ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΝΗΜΗΣ.....</b>	<b>22</b>
<b>N-K ΚΥΤΤΑΡΑ .....</b>	<b>22</b>
<b>ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ .....</b>	<b>23</b>
<b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ – ΠΑΡΑΓΩΓΗ</b>	
<b>ΝΙΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΙΔΙΟΥ (NO) – ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΠΝΕΥΣ .....</b>	<b>24</b>
<b>Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΝΙΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΙΔΙΟΥ.....</b>	<b>24</b>
<b>ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΠΝΕΥΣ .....</b>	<b>25</b>
<i>Θραύσμα 1+2 προθρομβίνης (F1+2).....</i>	<i>26</i>
<i>Προϊόντα αποδομής του ινώδους και ινωδογόνου .....</i>	<i>26</i>
<i>Σύμπλεγμα πλασμίνης-α2 αντιπλασμίνης (PAI).....</i>	<i>26</i>
<i>Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA) και αναστολέας του (PAI-1)</i>	
.....	27
<b>ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ...</b>	<b>27</b>
<b>ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ .....</b>	<b>28</b>
<b>ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ .....</b>	<b>29</b>
<b>ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΠΝΕΥΣ, ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ,</b>	
<b>ΠΡΩΤΕΪΝΗ C (AT, PRC) .....</b>	<b>30</b>
<b>ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ.....</b>	<b>30</b>
<b>ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....</b>	<b>32</b>

ΠΟΛΥΟΡΓΑΝΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΣΗΨΗ.....	33
ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΣΗΨΗ .....	34
ΓΕΝΙΚΑ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....	34
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΌΓΚΩΝ Α (TNF-Α ) .....	36
ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 6 (IL-6).....	38
ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 10 .....	39
ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 1Β .....	40
ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ .....	41
ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ.....	41
ΘΡΟΜΒΟΠΟΙΗΤΙΝΗ.....	421
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ.....	42
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>44</b>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	45
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	46
ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	48
<i>Ποσοτικός προσδιορισμός πρωτεϊνών οξείας φάσης.....</i>	<i>49</i>
<i>Προσδιορισμός κυτταροκινών .....</i>	<i>49</i>
<i>Προσδιορισμός δραστηριότητας παραγόντων πήξης .....</i>	<i>49</i>
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	50
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	50
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	54
ΒΑΣΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ SCORES .....	55
<i>Sofa score .....</i>	<i>55</i>
<i>Apache II score .....</i>	<i>57</i>
<i>Λόγος Pao2/Fio2 και Lung Injury Score.....</i>	<i>57</i>
<i>Γαλακτικό Οξύ .....</i>	<i>58</i>
ΠΗΚΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ .....	59
<i>Αιμοπετάλια.....</i>	<i>59</i>
<i>Χρόνος Προθρομβίνης (PT) .....</i>	<i>61</i>
<i>Αντιθρομβίνη III, Πρωτεΐνη C.....</i>	<i>62</i>

<i>Παράγοντες πήξης FVII και FIX</i> .....	63
<b>ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ</b> .....	64
<i>Ιντερλευκίνη 1b, 6 και 10</i> .....	64
<i>Παράγων νέκρωσης όγκων A (Tnf)</i> .....	65
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	67
<b>ΠΙΝΑΚΕΣ</b> .....	69
<b>ΕΙΚΟΝΑ 1</b> .....	79
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	80

## ΕΚΤΕΝΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η σήψη είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και κύριος συντελεστής της αυξανόμενης οικονομικής επιβάρυνσης της ιατρικής περίθαλψης παγκοσμίως. Η σηπτική καταπληξία και η πολυοργανική δυσλειτουργία είναι οι πιο συχνές αιτίες θανάτου σε ασθενείς με σήψη. Ένας αριθμός συστημικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν προάγοντας την οργανική ανεπάρκεια έχουν εξεταστεί σε πολλές μελέτες, υποδηλώνοντας ότι διαταραχές στο σύστημα της πήξης του αίματος παρουσιάζονται ακόμα και πριν την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων σοβαρής σήψης ή σηπτικής καταπληξίας, σχετίζονται δε με την βαρύτητα της νόσου και είναι πιθανόν να προβλέπουν την θνητότητα. Επιπλέον, αρκετές προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες έχουν εξετασθεί συστηματικά, έχουν θεωρηθεί ως βιοδείκτες βαρύτητας και πιθανώς είναι ικανές να προβλέψουν τη θνητότητα του σηπτικού συνδρόμου. Παρ' όλα αυτά, δεν είναι γνωστό εάν οι διάφορες διαταραχές στο σύστημα της πήκτικότητας, η ανοσιακή απάντηση και οι φλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να προβλέψουν την πρόσκαιρη κλινική επιδείνωση ή βελτίωση ενός ασθενούς που εισάγεται στη ΜΕΘ λόγω λοίμωξης και σήψης.

**Σκοπός:** Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν οι διάφορες διαταραχές στο σύστημα της πήξης του αίματος και η ανοσιακή/φλεγμονώδης απάντηση (μέσω της μέτρησης των επιπέδων των προ- και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών και άλλων βιοδεικτών της σήψης) μπορούν να προβλέψουν την πρόσκαιρη επιδείνωση ή βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ με υποψία λοίμωξης. Συνεπώς, συμπεριλάβαμε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και τους αξιολογήσαμε στην εισαγωγή και στη συνέχεια καθημερινά μέχρι την έξοδό τους από τη ΜΕΘ ή τον θάνατο.

**Μέθοδος:** Στην ερευνητική αυτή μελέτη συμπεριλήφθησαν προοπτικά ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ του ΠΓΝ «Ευαγγελισμός», Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, επί ενάμισυ χρόνο (1/1/2016-30/6/2017). Συμπεριλήφθησαν διαδοχικά όλοι οι ασθενείς με διάγνωση εισόδου έντονη υποψία λοίμωξης, στους οποίους έγινε δυνατή η εκτίμησή τους και η εισαγωγή στη μελέτη μέσα στο πρώτο 24ωρο από την είσοδό τους στη ΜΕΘ και τελικά επιβεβαιώθηκε ότι: α) είχαν σήψη,



βαριά σήψη ή σηπτική καταπληξία, ή β) έπασχαν από παθήσεις που συνοδεύονταν από σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), χωρίς λοίμωξη. Επίσης συμπεριλήφθηκαν διαδοχικά ασθενείς που είχαν υποστεί τραύμα ή εγχείρηση χωρίς υποψία λοίμωξης και δεν πληρούσαν τα κριτήρια του SIRS, αλλά δυνητικά μπορούσαν να εξελιχθούν σε SIRS και σήψη. Η τελευταία αυτή ομάδα μελετήθηκε σαν ομάδα ελέγχου. Μετρήθηκαν στον ορό του αίματος στο πρώτο 24ωρο από την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ τα επίπεδα των εξής κυτταροκινών και παραγόντων φλεγμονής και πήκτικότητας: Θρομβοποιητίνη (thrombopoitin – TPO), Προκαλσιτονόνη (procalcitonin – PCT), C αντιδρώσα πρωτεΐνη (C reactive protein – CRP), Ιντερλευκίνη 6 (Interleukin 6 - IL-6), Παράγοντας νέκρωσης των όγκων Α (Tumor Necrosis Factor α – TNFα), Ιντερλευκίνη 1β (Interleukin 1b - IL-1b), Ιντερλευκίνη 10 (Interleukin 10 - IL-10), Αντιθρομβίνη ΙΙΙ (antithrombin ΙΙΙ – ΑΤΙΙΙ), Πρωτεΐνη C (protein C – PrC), Δ Διμερή (D – dimmers – Dds), Ινωδογόνο (fibrinogen – Fibrin), Πλασμινογόνο (Plasminogen), και Παράγοντες πήξης FV, FVII, FVIII, FIX, FvWillebrand (vWF), FX. Επίσης μετρήθηκαν τα αέρια αίματος και οι συνήθεις εργαστηριακοί παράμετροι [λευκά (WBC) και ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), αιματοκρίτης (Ht), αιμοπετάλια (PTL), κρεατινίνη (Creatin), χολερυθρίνη (Bil), χρόνος προθρομβίνης (PT) και ενεργούς μερικής θρομβοπλαστίνης (a-PTT,) γαλακτικό οξύ (Lactate), σάκχαρο αίματος (Glu), αλβουμίνη πλάσματος (Alb)]. Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς κατανεμήθηκαν σε πέντε ομάδες: σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτικό σοκ, SIRS χωρίς λοίμωξη, και τραύμα ή χειρουργική επέμβαση χωρίς SIRS ή λοίμωξη. Η ταξινόμηση των ασθενών σε μία από αυτές τις ομάδες πραγματοποιήθηκε τις επόμενες ημέρες από την εισαγωγή των ασθενών όταν ολοκληρώθηκαν οι εργαστηριακές, βακτηριολογικές και απεικονιστικές εξετάσεις. Αυτή η ταξινόμηση, καθώς και η κλινική αξιολόγηση των ασθενών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ έως την έξοδο από τη ΜΕΘ ή το θάνατο, πραγματοποιήθηκε από δύο έμπειρους ιατρούς της ΜΕΘ που δεν συμμετείχαν στη μελέτη. Αυτοί οι γιατροί αξιολόγησαν το στάδιο της σήψης με βάση τα κριτήρια ACCP / SCCM, τη σοβαρότητα της γενικής κατάστασης του ασθενούς με βαθμολογία Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) ΙΙ, τη παρουσία του συνδρόμου πολλαπλής δυσλειτουργίας οργάνων (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS), τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας οργάνων με βαθμολογία διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) και τη σοβαρότητα της οξείας πνευμονικής βλάβης με τη βαθμολογία Lung

Injury Score (LIS). Επίσης, αυτοί οι δύο γιατροί της ΜΕΘ αξιολόγησαν την εντόπιση καθώς και την αιτία της σήψης. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε καθημερινή κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση των ασθενών μέχρι την έξοδο από τη ΜΕΘ ή το θάνατο. Ο στόχος ήταν να προσδιοριστεί η βελτίωση ή η επιδείνωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών, προκειμένου να εκτιμηθεί η προγνωστική αξία των συστατικών της πύξης και των παραγόντων της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης που μετρήθηκαν τις πρώτες 24 ώρες μετά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ. Ως κλινική βελτίωση ορίστηκε η έξοδος από την ΜΕΘ, η μείωση από την εισαγωγή κατά 1 τουλάχιστον βαθμό σε κλίμακα έξι σημείων, ή και τα δύο. Η κλίμακα έξι σημείων αποτελείται από τις ακόλουθες κατηγορίες: 1) εκτός ΜΕΘ, 2) στη ΜΕΘ, χωρίς SIRS ή λοίμωξη, 3) στη ΜΕΘ, με SIRS ή σήψη, 4) στη ΜΕΘ, με σοβαρή σήψη, 5) στη ΜΕΘ, με σηπτικό σοκ, και 6) θάνατος. Ως κλινική επιδείνωση ορίστηκε ο θάνατος, η αύξηση από την εισαγωγή κατά 1 τουλάχιστον βαθμό στη κλίμακα έξι σημείων, ή και τα δύο. Η πρώτη αλλαγή στην κλινική κατάσταση (δηλαδή βελτίωση ή επιδείνωση) των ασθενών λήφθηκε υπόψη για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας των μεταβλητών που μετρήθηκαν εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή. Οι τιμές των διαφόρων ποσοτικών μεταβλητών εκφράστηκαν με την διάμεση τιμή (median) και το εύρος τιμών (range). Οι διαφορές μεταξύ πολλαπλών ομάδων εκτιμήθηκαν με Kruskal Wallis analysis of Variance by ranks ενώ οι μεταξύ δύο ομάδων συγκρίσεις έγιναν με τη δοκιμασία Mann-Whitney (Mann-Whitney U test). Η αξιολόγηση της προβλεπτικής αξίας των διαφόρων μεταβλητών έγινε με την δημιουργία καμπυλών ROC (Receiver Operating Characteristic). Επιφάνειες κάτω από την καμπύλη ROC (Area Under the ROC, AUROC) θεωρήθηκαν πτωχές όταν ήταν 0.6-0.7, επαρκείς 0.7-0.8, καλές 0.8-0.9, και εξαιρετικές όταν ήταν  $\geq 0.9$ .

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν προοπτικά 102 ασθενείς: 26 ασθενείς με τραύμα ή εγχείρηση που δεν πληρούσαν τουλάχιστον δύο από τα κριτήρια του SIRS, 17 ασθενείς με SIRS (6 με πολλαπλό τραύμα, 4 με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, 3 με ARDS, 2 με καρδιογενή καταπληξία και 2 με αιμορραγική καταπληξία), 14 ασθενείς με σήψη (11 με πνευμονία και 3 με άλλη εστία λοίμωξης), 17 ασθενείς με σοβαρή σήψη (13 με πνευμονία, 2 με ενδοκοιλιακή λοίμωξη και 2 με άλλη εστία λοίμωξης) και 28 ασθενείς με σηπτική καταπληξία (17 με πνευμονία, 8 με ενδοκοιλιακή λοίμωξη και 3 με άλλη εστία λοίμωξης). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία ήταν πιο βαρειαί από τους ασθενείς

των άλλων ομάδων. Πράγματι οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία είχαν μεγαλύτερα APACHE II ( $p<0.001$ ) και SOFA ( $p<0.01$ ), LIS ( $p=0.04$ ), ποσοστό MODS ( $p<0.01$ ), γαλακτικό οξύ ( $p<0.01$ ), κρεατινίνη ( $p<0.01$ ) και χολερυθρίνη ( $p<0.01$ ), καθώς και μικρότερο λόγο  $PaO_2/FiO_2$  ( $p<0.01$ ) και αριθμό αιμοπεταλίων ( $p<0.01$ ). Στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία ο PT και τα Dds ήταν υψηλότερα σχετικά με τους ασθενείς με τραύμα/εγχείρηση και SIRS ( $p<0.01$  για αμφότερα), ενώ τα Dds ήταν υψηλότερα και σχετικά με τους ασθενείς με σήψη ( $p<0.01$ ). Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης παρατηρήθηκαν στη δραστηριότητα των παραγόντων της πήξης FVII, vWF, FX και FV. Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία ο FVII είχε την μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες τέσσαρις ομάδες ( $p<0.001$ ), ο FV είχε την μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες ομάδες πλὴν αυτής με τραύμα/εγχείρηση ( $p<0.01$ ), ενώ ο vWF είχε μεγαλύτερη δραστηριότητα συγκρινόμενος με τις ομάδες με SIRS και σήψη ( $p<0.001$ ). Στους ασθενείς με τραύμα/εγχείρηση ο FX είχε την μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες τέσσαρις ομάδες ( $p<0.01$ ). Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης παρατηρήθηκαν επίσης στη δραστηριότητα των παραγόντων αναστολής της πήξης (ATIII, PrC). Στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία η ATIII είχε μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες τρεις ομάδες ( $p<0.001$ ), ενώ στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία η PrC είχε την μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες τέσσαρις ομάδες ( $p<0.01$ ). Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ασθενών της μελέτης παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των κυτταροκινών TNF-a και IL-1b, των δεικτών φλεγμονής CRP και PCT, καθώς και της ορμόνης TPO. Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία τα επίπεδα των TNF-a, IL-1b, CRP, PCT και TPO ήταν υψηλότερα αυτών των άλλων ομάδων πλὴν της ομάδας με σοβαρή σήψη ( $p<0.05-0.01$ ). Επίσης στους ασθενείς με σοβαρή σήψη τα επίπεδα των CRP, PCT και TPO ήταν υψηλότερα των επιπέδων των ασθενών με τραύμα/εγχείρηση και SIRS, ενώ τα επίπεδα των PCT και TPO ήταν υψηλότερα και αυτών των ασθενών με σήψη ( $p<0.05-0.01$ ).

Από τους παράγοντες της πήξης, ελάχιστοι είχαν προβλεπτική αξία. Συγκεκριμένα, η δραστηριότητα των FVII και FIX ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν ( $p<0.001$  και  $p=0.03$ , αντίστοιχα) μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία με επαρκή (AUROC 0,72) και πτωχή προβλεπτική αξία (AUROC 0,67), αντίστοιχα.

Από τους άλλους παράγοντες της πήξης, μονάχα ο FVIII ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν ( $p=0.04$ ) μόνο στην ομάδα με τραύμα/εγχείρηση με πτωχή ωστόσο προβλεπτική αξία (AUROC 0,63). Από τους παράγοντες αναστολής της πήξης, αμφότερες οι ATIII και PrC είχαν αξιόλογη προβλεπτική αξία. Συγκεκριμένα, η δραστηριότητα της ATIII ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν ( $p=0.02$ ) στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROC 0,74). Επίσης η δραστηριότητα της PrC ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία ( $p<0.01-0.001$ ) με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,75 και 0,78). Τα επίπεδα των κυτταροκινών είχαν αξιόλογη προβλεπτική αξία κυρίως στην ομάδα ασθενών με σήψη. Πράγματι, τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με τραύμα/εγχείρηση και σήψη ( $p<0.05-0.001$ ), με επαρκή (AUROC 0,76) και πτωχή (AUROC 0,66) προβλεπτική αξία, αντίστοιχα. Τα επίπεδα των IL-1b και IL-10 ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σήψη ( $p<0.001$  για αμφότερες) με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,71 και 0,72, αντίστοιχα). Τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής CRP και PCT καθώς και της ορμόνης TPO είχαν προβλεπτική αξία μόνο στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη. Πράγματι, τα επίπεδα και των τριών αυτών πρωτεϊνών ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ( $p<0.01$  και για τις τρεις) με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,73-0,75). Από τις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους, μονάχα το γαλακτικό οξύ του αίματος ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν ( $p<0.001$ ) μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία όπου η προβλεπτική του αξία ήταν καλή (AUROC 0,87). Τα διάφορα κλινικοεργαστηριακά scores και μετρήσεις είχαν σημαντικότερη προβλεπτική αξία σχεδόν σε όλες τις ομάδες των σηπτικών ασθενών. Συγκεκριμένα, το APACHE, SOFA και LIS ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν και στις τρεις ομάδες των σηπτικών ασθενών ( $p<0.05-0.01$ ) με επαρκή έως καλή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,72-0,84), ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς

που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία ( $p < 0.01$  για αμφοτέρους) με εξαιρετική (AUROC 0,90) και επαρκή (AUROC 0,79) προβλεπτική αξία, αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό του MODS ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία ( $p < 0.01$ ) όπου η προβλεπτική του αξία ήταν εξαιρετική (AUROC 0,91).

**Συμπεράσματα:** Κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ με λοίμωξη ποικίλης βαρύτητας, από τους παράγοντες της πήξης μόνο οι FVII και FIX και από τους παράγοντες αναστολής της πήξης αμφοτέρους οι ATIII και PrC είχαν προβλεπτική αξία ως προς τη πρόσκαιρη βελτίωση ή επιδείνωση της κλινικής εικόνας των ασθενών με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία. Τα επίπεδα των κυτταροκινών είχαν προβλεπτική αξία κυρίως στην ομάδα ασθενών με ανεπίπλεκτη σήψη, τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής CRP και PCT καθώς και της ορμόνης TPO είχαν προβλεπτική αξία μόνο στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη, ενώ το γαλακτικό οξύ είχε προβλεπτική αξία μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία. Αντίθετα, τα διάφορα κλινικοεργαστηριακά scores και μετρήσεις (APACHE, SOFA, LIS και  $PaO_2/FiO_2$ ) είχαν προβλεπτική αξία σχεδόν σε όλες τις ομάδες των σηπτικών ασθενών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Αν και οι διαταραχές πήξης και η ανοσολογική / φλεγμονώδης απόκριση έχουν συσχετιστεί με την τελική έκβαση των ασθενών με σήψη, η σύνδεσή τους με την προσωρινή επιδείνωση ή βελτίωση των ασθενών με σήψη είναι άγνωστη.

**Σκοπός:** Η παρούσα μελέτη αποσκοπούσε στη διερεύνηση του κατά πόσον οι διαταραχές πήξης και η ανοσολογική / φλεγμονώδης απόκριση μπορούν να προβλέψουν την προσωρινή κλινική επιδείνωση ή βελτίωση των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ λόγω υποψίας λοίμωξης.

**Μέθοδος:** Συμπεριλάβαμε προοπτικά όλους τους διαδοχικούς ασθενείς που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) μεγάλου γενικού νοσοκομείου για περίοδο 1,5 ετών με διάγνωση υποψία λοίμωξης και αξιολογήθηκαν εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή. Μετρήθηκαν τα επίπεδα στο αίμα πολλών κυτταροκινών καθώς και φλεγμονωδών και πηκτολογικών παραγόντων και η προγνωστική αξία τους εκτιμήθηκε υπολογίζοντας την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη Receiver Operating Characteristic (ROC) (Area Under the ROC, AUROC).

**Αποτελέσματα:** Οι ασθενείς ( $n = 102$ ) κατανεμήθηκαν σε πέντε ομάδες: σήψη ( $n = 14$ ), σοβαρή σήψη ( $n = 17$ ), σηπτικό σοκ ( $n = 28$ ), σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) χωρίς λοίμωξη ( $n = 17$ ) και τραύμα / χειρουργική επέμβαση χωρίς SIRS ή λοίμωξη ( $n = 26$ ). Στο σηπτικό σοκ, οι παράγοντες πήξης FVII και FIX και η πρωτεΐνη C είχαν AUROCs 0,72, 0,67 και 0,78, αντίστοιχα. Σε σοβαρή σήψη, η Αντιθρομβίνη III, η Πρωτεΐνη C, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η Προκαλσιτονίνη και η Θρομβοποιητίνη είχαν AUROCs 0,73-0,75. Στη σήψη, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  και οι ιντερλευκίνες 1 $\beta$  και 10 είχαν AUROCs 0,66-0,72.

**Συμπεράσματα:** Σε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ με υποψία λοίμωξης, οι παράγοντες πήξης FVII και FIX και οι αναστολείς πήξης Αντιθρομβίνη III και Πρωτεΐνη C είχαν σημαντική προγνωστική αξία με την έννοια της πρόβλεψης προσωρινής κλινικής βελτίωσης ή επιδείνωσης σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ. Τα επίπεδα κυτταροκινών είχαν σημαντική προγνωστική αξία σε ασθενείς με απλή σήψη, ενώ τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, της

Προκαλσιτονίνης και της Θρομβοποιητίνης ήταν προγνωστικά σε ασθενείς με σοβαρή σήψη.

## ABSTRACT

**Background:** Although the coagulation disorders and the immune/inflammatory response have been associated with the final outcome of patients with sepsis, their link with the temporary deterioration or improvement of patients with sepsis is unknown. The present study aimed to investigate whether the coagulation disorders and the immune/inflammatory response can predict the temporary clinical deterioration or improvement of patients admitted to the ICU due to suspected infection.

**Methods:** We prospectively included all consecutive patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) of a general hospital over a period of 1,5 years with a suspected diagnosis of infection and were evaluated within the first 24 hours from admission. Blood levels of many cytokines and inflammatory and coagulation factors were measured and their predictive value was assessed by calculating the Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) curves.

**Results:** Patients (n=102) were allocated in five groups, i.e., sepsis (n=14), severe sepsis (n=17), septic shock (n=28), Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) without infection (n=17), and trauma/surgery without SIRS or infection (n=26). In septic shock, coagulation factors FVII and FIX and Protein C had AUROCs 0.72, 0.67 and 0.78, respectively. In severe sepsis, Antithrombin III, Protein C, C-reactive protein, Procalcitonin and Thrombopoietin had AUROCs 0.73-0.75. In sepsis, Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , and Interleukins 1 $\beta$  and 10 had AUROCs 0.66-0.72.

**Conclusions:** In patients admitted to the ICU with a suspected diagnosis of infection, coagulation factors FVII and FIX and coagulation inhibitors Antithrombin III and Protein C had substantial value in the sense of predicting temporary clinical improvement or deterioration in patients with severe sepsis or septic shock. Cytokine levels had a significant predictive value in patients with uncomplicated sepsis, while levels of C-reactive protein, Procalcitonin and Thrombopoietin were predictive in patients with severe sepsis.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Εισαγωγή - Επιδημιολογία**

Η αρχαία ελληνική λέξη «σήψις» αποδίδεται στον Ιπποκράτη. Είναι η «αποσύνθεση των ιστών με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του οργανισμού και την εμφάνιση διαπυημένων υγρών πληγών». (1) Η επίπτωση της σήψης έχει αυξηθεί δραματικά κατά την τελευταία δεκαετία και συνεχίζει να αυξάνεται, ενδεχομένως λόγω αυξανόμενης χρήσης επεμβατικών μεθόδων και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, χημιοθεραπειών, μεταμοσχεύσεων, της HIV λοίμωξης και της αυξανόμενης αντοχής των παθογόνων μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά (2-4).

Μια επιδημιολογική μελέτη της βαριάς σήψης στις ΗΠΑ που αφορούσε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες πληθυσμού ανέδειξε ότι σε άτομα >85 ετών, το ποσοστό προσβολής ανέρχεται σε 26,2% με θνητότητα 38,4% και την επικράτηση gram θετικών παθογόνων και μυκητών (3). Η Ελληνική Ομάδα Σήψης, αναφέρει ότι η θνητότητα των ασθενών που νοσηλεύονται με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία ανέρχεται στην χώρα μας σε ποσοστά 35,3% και 67,2% αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά για όσους νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας-ΜΕΘ, είναι κατά αντιστοιχία 37% και 49,2% (5).

Η προσπάθεια της έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών για την καλύτερη δυνατή θεραπευτική αντιμετώπιση της σήψης είναι γνωστή και ως “Surviving Sepsis Campaign” και ανανεώνει τις οδηγίες αυτές ανά τακτά χρονικά διαστήματα. (6-7)

## **Ονοματολογία - Ορισμοί**

Η ανάγκη περιγραφής και απόδοσης ορισμού των διαφόρων σταδίων της οδήγησε το 1991 την Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία (American College Chest Physicians/ACCP) και την Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine/SCCM) να πραγματοποιήσουν την πρώτη σύνοδο (Consensus Conference) με σκοπό την διατύπωση ορισμών της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού στην λοίμωξη με στόχο την αρτιότερη διεπιστημονική συνεργασία. (8) Οι ορισμοί αυτοί αναφέρονται στα διαφορετικά στάδια της λοίμωξης, τα οποία συμπεριλαμβάνουν την βακτηριαιμία, την σήψη, την σοβαρή σήψη, την σηπτική καταπληξία και την λειτουργική ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

Το 1997 εισάγονται οι ορισμοί CARS (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome)-σύνδρομο αντισταθμιστικής αντιφλεγμονώδους απάντησης, και MARS (Mixed Antagonistic Response Syndrome)-σύνδρομο μικτής ανταγωνιστικής

αντίδρασης. Τα νέα ερευνητικά δεδομένα έδειχναν ότι τίθεται σε ενέργεια αντιρροπιστική αντιφλεγμονώδης διαδικασία που έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της προφλεγμονώδους απάντησης και μείωση της έκφρασης των HLA-DR υποδοχέων στα μονοκύτταρα και ελαττωμένη παραγωγή των κυτταροκινών φλεγμονής όπως IL-6 και TNFα. (9) Η επίτευξη ισορροπία μεταξύ φλεγμονώδους και αντιφλεγμονώδους αντίδρασης, τότε αυτό ονομάστηκε MARS. (10) Το 2001 οι οργανισμοί ACCP, ESICM-european society of intensive care medicine, ATS-american thoracic society, SCCP-society of critical care medicine, και SIS-surgical infection society αναθεωρούν τους ορισμούς σχετικά με την σήψη και διευρύνουν τα διαγνωστικά κριτήρια της σήψης. (11)

<b>Πίνακας 1. Ορισμοί</b>	
Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• θερμοκρασία <math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math> ή <math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• καρδιακή συχνότητα <math>&gt; 90/\text{min}</math></li> <li>• αναπνευστική συχνότητα <math>&gt;20/\text{min}</math> ή <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32 \text{ mmHg}</math></li> <li>• <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων <math>12000/\text{mm}^3</math> ή <math>&lt; 4000/\text{mm}^3</math> ή άωρες μορφές <math>&gt;10\%</math></li> </ul> </li> </ul>
Σήψη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• δύο ή περισσότερα κριτήρια SIRS</li> <li>• <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ αποδεδειγμένη ή ύποπτη λοίμωξη</li> </ul> </li> </ul>
Σοβαρή σήψη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• σήψη με εμφάνιση δυσλειτουργίας οργάνων (υποάρδευση, υπόταση, γαλακτική οξέωση, ολιγουρία ή διανοητική σύγχυση)</li> </ul>
Σηπτική καταπληξία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• προκαλούμενη από τη σήψη υπόταση (<math>\Sigma\text{ΑΠ} &lt; 90 \text{ mmHg}</math> ή <math>40 \text{ mmHg}</math> κάτω της βασικής), μη ανταποκρινόμενη στην χορήγηση υγρών</li> </ul>
Σύνδρομο δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (MODS/MOFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• διαταραγμένη λειτουργία οργάνων, η οποία επιβάλλει τη χρήση εξειδικευμένων παρεμβάσεων για τη διατήρηση της ομοιοστασίας</li> </ul>

<b>Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια της σήψης</b>	
Γενικά διαγνωστικά σημεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πυρετός (θερμοκρασία &gt; 38,3°C)</li> <li>• Υποθερμία (θερμοκρασία &lt; 36°C)</li> <li>• Καρδιακή συχνότητα &gt; 90/min ή &gt; 2SD της φυσιολογικής για την ηλικία</li> <li>• Ταχύπνοια</li> <li>• Διαταραγμένο επίπεδο συνειδήσεως</li> <li>• Οίδημα ή θετικό ισοζύγιο υγρών (&gt; 20mL/Kg σε 24h)</li> <li>• Υπεργλυκαιμία (γλυκόζη πλάσματος &gt; 120mg/dL ή 7,7mmol/L επί απουσίας σακχαρώδους διαβήτη)</li> </ul>
Βιοχημικοί δείκτες λοίμωξης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Λευκοκυττάρωση (WBC &gt; 12.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Λευκοπενία (WBC &lt; 4.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Φυσιολογικός αριθμός WBC με άωρες μορφές &gt; 10%</li> <li>• C-αντιδρώσα πρωτεΐνη πλάσματος &gt; 2SD της φυσιολογικής</li> <li>• Προκαλσιτονίνη πλάσματος &gt; 2SD της φυσιολογικής</li> </ul>
Αιμοδυναμικές παράμετροι	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΣΑΠ &lt; 90 mm Hg ή ΜΑΠ &lt; 70 mm Hg ή &lt; 2SD της φυσιολογικής</li> <li>• Sv O<sub>2</sub> &gt; 70%</li> <li>• Καρδιακός δείκτης &gt; 3,5 L min/1M<sup>2</sup></li> </ul>
Σημεία δυσλειτουργίας οργάνων	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρτηριακή υποξυγοναιμία (PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> &lt;300)</li> <li>• Οξεία ολιγουρία (διούρηση &lt; 0,5 mLKg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup>)</li> <li>• Αύξηση της κρεατινίνης &gt; 0,5 mg/dL</li> <li>• Διαταραχές πήξης (INR &gt; 1,5 ή aPTT &gt;60 sec)</li> <li>• Παραλυτικός ειλεός</li> <li>• Θρομβοκυτταροπενία (PLT &lt; 100.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Υπερχολερυθριναιμία (χολερυθρίνη πλάσματος &gt;4mg/dL ή 70 mmol/L)</li> </ul>
Σημεία ιστικής υποάρδευσης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση γαλακτικών &gt; 1 mmol/L</li> <li>• Παράταση χρόνου τριχοειδικής επαναπλήρωσης</li> </ul>

Προστέθηκαν δηλαδή κλινικά σημεία και παρακλινικά χαρακτηριστικά των σηπτικών ασθενών, χωρίς όμως να αλλάξει κανένας από τους ήδη υπάρχοντες ορισμούς, λόγω έλλειψης επαρκών αποδείξεων.

Στο συνέδριο προτάθηκε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των ασθενών με σήψη (PIRO) με κύριες κατηγορίες την προδιάθεση (P-predisposition), τόπος, τύπος και έκταση της λοίμωξης(I-insult), την απάντηση του οργανισμού (R-response) και τον βαθμό της συνυπάρχουσας δυσλειτουργίας οργάνων (O-organ dysfunction) (11). Το μοντέλο PIRO φαίνεται να υπερέχει των προηγούμενων θέσεων ομοφωνίας. Έχει την δυνατότητα να καθορίσει το προσδόκιμο και την θνητότητα, λαμβάνοντας υπ’

οψιν τόσο την λοίμωξη, όσο και την συστηματική αντίδραση σε αυτήν, αλλά και να κατευθύνει την θεραπευτική αντιμετώπιση (11).

### **Ανοσολογική απάντηση του ξενιστή**

Η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή έχει σαν πρωταρχικό σκοπό την αναγνώριση του εισβολέα που είναι είτε εξωγενής (μικρόβιο), είτε ενδογενής (καρκινωματώδες κύτταρο), και την εξάλειψή του μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Η ανοσολογική απόκριση διακρίνεται σε φυσική-μη ειδική ανοσία και σε επίκτητη ειδική ανοσία. Η λειτουργία της φυσικής ανοσίας εξελίσσεται σε δύο φάσεις: Την άμεση φάση - τις πρώτες 4 ώρες και την πρόιμη φάση, 4-96 ώρες μετά. Η άμεση ανοσία εξυπηρετείται κατά κύριο λόγο από τα επιθηλιακά κύτταρα τα οποία αποτελούν φυσικούς φραγμούς έναντι των λοιμώξεων που εκκρίνουν χημικές ουσίες με μικροβιοκτόνο δράση, ή ουσίες όπως η λυσοζύμη, που αναστέλλουν την ανάπτυξη των μικροβίων.

Η λυσοζύμη είναι μια γλυκοσιδάση που διάσπαση της πεπτιδογλυκάνης, το κύριο συστατικό του τοιχώματος όλων των βακτηρίων προκαλώντας έτσι χαλάρωση του βακτηριακού τοιχώματος και καθιστά τα βακτήρια ευαίσθητα στην ωσμωτική λύση. Εάν τα παθογόνα επιτύχουν να διαπεράσουν τον επιθηλιακό φραγμό, αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας και ενεργοποιούνται τα φαγοκύτταρα, τα NK- κύτταρα και η οδός του συμπληρώματος. Η φάση αυτή αποτελεί την πρόιμη ανοσία και εδώ καθορίζεται η εξέλιξη της ειδικής ανοσιακής απάντησης.

Εάν η φυσική ανοσία δεν εξουδετερώσει την έκθεση του οργανισμού στους εισβολείς, κινητοποιούνται οι μηχανισμοί της επίκτητης ή ειδικής ανοσίας και εκδηλώνονται 4 περίπου ημέρες μετά από την επαφή με το αντιγόνο. Η ειδική ανοσία διακρίνεται σε χυμική-humoral, και κυτταρική ανοσία- cell mediated immunity (12).

### **Λεμφοκύτταρα – Χυμική Ανοσία**

Η διάκριση των υποπληθυσμών των λεμφοκυττάρων επιτυγχάνεται μέσω συγκεκριμένων συνδυασμών πρωτεϊνών (clusters of differentiation, CD) που εκφράζουν στην μεμβράνη τους και τα διαχωρίζουν σε δύο μεγάλους υποπληθυσμούς, τα B και T λεμφοκύτταρα. Στα B λεμφοκύτταρα, που παράγονται και ωριμάζουν στον μυελό των οστών, η αλληλεπίδραση των αντιγόνων με τις

μεμβρανικές ανοσοσφαιρίνες προκαλεί την ενεργοποίησή τους και διαφοροποίησή τους στα πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν διαλυτές ανοσοσφαιρίνες. Όσον αφορά τα T-λεμφοκύτταρα, οι υποδοχείς τους για τα Ag (T-cell receptors), είναι ειδικά μεμβρανικά μόρια, δομικά ανάλογα με τις ανοσοσφαιρίνες. Διακρίνονται στα T-helper (TH) κύτταρα που φέρουν στην επιφάνειά τους το μόριο CD4 και τα T-κυτταροτοξικά κύτταρα που χαρακτηρίζονται από το CD8. Η ανταπόκριση των TH στον αντιγονικό ερεθισμό έχει ως αποτελέσματα την έκκριση κυτταροκινών, οι οποίες προάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση τόσο των T-λεμφοκυττάρων όσο και των B-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων (13).

Μετά την ενεργοποίησή τους, τα ώριμα T-κύτταρα διακρίνονται σε TH1 και TH2 ανάλογα με τις κυτταροκίνες που παράγουν. Τα TH1 παράγουν IL-2, IFN- $\gamma$  και TNF-B. Τα TH2 εκκρίνουν IL-4, 5, 6, 10, 13 οι οποίες δρουν ως χημειοτακτικοί παράγοντες των B-κυττάρων, των ιστοκυττάρων και των βασεόφιλων, ενώ προάγουν ταυτόχρονα την ωρίμανση και τη διαφοροποίησή τους (14).

Επιπλέον οι κυτταροκίνες που παράγονται από κάθε έναν από τους δύο υποπληθυσμούς TH1 και TH2 κυττάρων, προκαλούν αναστολή της ανάπτυξης του άλλου. Η παραγόμενη από τα T helper -1 κύτταρα IFN- $\gamma$ , αναστέλλει την ανάπτυξη TH2 ενώ η IL-4 αναστέλλει την ανάπτυξη των TH1 κυττάρων με αποτέλεσμα να επικρατεί τελικά ένας συγκεκριμένος υποπληθυσμός TH κυττάρων (15).

### **T-κύτταρα μνήμης**

Ενας μικρός αριθμός τόσο των βοηθητικών όσο και των κυτταρολυτικών T-κυττάρων μετά από την επαφή τους με το Ag μετατρέπονται σε T-κύτταρα μνήμης. Τα T-κύτταρα μνήμης παραμένουν στον οργανισμό επί σειρά ετών, πολλαπλασιάζονται ταχύτερα, απαντούν στο αντιγονικό ερέθισμα με παρατεταμένη αύξηση του αριθμού των T-κυττάρων που παράγουν ευρύτερο φάσμα κυτταροκινών.

### **N-K κύτταρα**

Τα N-K κύτταρα αποτελούν βασικό μηχανισμό άμυνας έναντι ιών και των ενδοκυττάρων βακτηρίων (όπως τα μυκοβακτήρια ή η brucella melitensis). Τα N-K κύτταρα ενεργοποιούνται είτε άμεσα, είτε μέσω IL-2. Η IL2 και ο TNF- $\alpha$  επάγουν την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων IFN- $\gamma$  από τα NK-κύτταρα. Ο υποδοχέας IL-2 (IL-2 receptor,  $\beta$ -chain) αυτός απαντάται σε όλα τα T-κύτταρα που είχαν κοκκιώδη μορφολογία λεμφοκυττάρων (large granular morphology, LGL) και συγκεκριμένα σε

ποσοστό < 5% των CD4+ T-κυττάρων και σε ποσοστό 30-50% CD8+ T-κυττάρων. Τα παραπάνω κύτταρα που αναπαράγονται σε διέγερση με IL-2 είναι γνωστά και ως LAK cells (lymphokineactivated killer cells). (16).

### **Χυμική ανοσιακή απάντηση**

Η χυμική ανοσολογική απάντηση μεσολαβείται από τα αντισώματα που παράγονται από κύτταρα της Β-λεμφοκυτταρικής σειράς. Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των αντιγόνων με τα Β-κύτταρα είναι η ενεργοποίηση των τελευταίων και η παραγωγή των αντίστοιχων αντισωμάτων. Από τις συνδέσεις που ενισχύουν την επαφή με το Β-κύτταρο, σημαντική είναι η σύνδεση του CD40-συνδέτη (CD-40 ligand), που εκφράζει το ενεργοποιημένο Τ-κύτταρο με μόριο CD40 (μέλος της οικογένειας των TNF υποδοχέων) που εκφράζεται στη μεμβράνη του Β-κυττάρου. Η αλληλεπίδραση CD40/CD40L οδηγεί το Β-κύτταρο μέσα στον κυτταρικό κύκλο, αυξάνει την έκφραση των CD80/CD86 μορίων επιφανείας του Β-κυττάρου υποβοηθώντας κατά αυτόν τον τρόπο την διέγερση του Τ-κυττάρου (17-18).

Οι κυτταροκίνες που παράγονται τα Τ-κύτταρα ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασής τους με τα Β-κύτταρα και ασκούν δυναμική δράση με τη σειρά τους στα Β-κύτταρα. Οι IL-2 και IFN- $\gamma$  που παράγονται από τα TH1, ευθύνονται για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, ενώ παράλληλα βοηθούν τα Β-κύτταρα να παράγουν IgG2a αλλά όχι αρκετή IgG1 ή IgE. Οι κυτταροκίνες πάλι με την σειρά τους που παράγονται από τα TH2, (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) επιδρούν στο Β-κύτταρο. Η IL-4 α) προάγει την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση του Β-κυττάρου β) επιδρά στο Τ-κύτταρο ως αυξητικός παράγοντας προάγοντας την διαφοροποίησή του, ενώ ασκεί ανασταλτική δράση στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα όπως IL-1 και παράγοντα TNF. Η παραγωγή IL-4 παίζει ρόλο στις αλλεργικές αντιδράσεις ενώ η IL-5 ευθύνεται για την ηωσινοφιλία στις παρασιτικές νόσους. Η IL-6 στο ήπαρ συμμετέχει στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης. Η IL-10 ενεργεί ως αυξητικός παράγοντας, προάγοντας την διαφοροποίηση του Β-κυττάρου και η IL-13 βοηθά στην παραγωγή IGE. (18)

## **Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλίου στην σήψη - παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO) – Ενεργοποίηση μηχανισμών πήξης**

Το αγγειακό ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην μικροκυκλοφορία. Συμμετέχει στην τοπική φλεγμονώδη απάντηση, ρυθμίζοντας τον αγγειακό τόνο, αυξάνοντας την αιματική ροή και την αγγειακή διαπερατότητα και συντελεί στον σχηματισμό της θρομβογόνου επιφάνειας και στην εξαγγείωση των λευκών (19). Κατά την καταστροφή του αγγειακού ενδοθηλίου, τα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλάζουν σχήμα ή καταστρέφονται και απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στην αγγειακή κοίτη (20).

### **Η παραγωγή νιτρικού οξειδίου**

Απαντώντας σε ένα χυμικό ή μηχανικό ερέθισμα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν NO, ενδοθηλίνη και προστακυκλίνες. (21-22) Έτσι επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό η δομή και η λειτουργία της υποκείμενης λείας μυϊκής στιβάδας. Το NO, που περιγραφόταν παλαιότερα σαν EDRF (Endothelial Derived Releasing Factor), είναι μία μικρομοριακή ουσία με χρόνο ημίσειας ζωής μερικών δευτερολέπτων και ιδιαίτερα υψηλή δραστηριότητα. Παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και σχεδόν από όλα τα κύτταρα της καρδιάς. Είναι ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Η παραγωγή του NO διατηρεί την αγγειακή κοίτη σε κατάσταση χάλασης. Οι αλλαγές της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ασβεστίου, στοιχείο ενεργοποιεί την παραγωγή NO, το οποίο με την σειρά του ενεργοποιεί τη διαλυτή γουανυλοκυκλάση (soluble Guanylate Cyclase, sGC) στα λεία μυϊκά κύτταρα και καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής γουανοσίνης (Guanosine-5'-triphosphate, GTP) σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP). Ακολουθεί η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης, η οποία παρεμποδίζει την είσοδο των ιόντων ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα και καταστέλλει την εξαρτώμενη από ασβέστιο και καλμοδουλίνη δραστηριοποίηση της κινάσης και της φωσφορυλάσης των ελαφρών αλύσων της μυοσίνης. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των αλυσιδωτών αντιδράσεων είναι η ελάττωση της τάσης στις λείες μυϊκές ίνες και η αγγειοδιαστολή. (23)



## Ενεργοποίηση μηχανισμών πήξης

Ο ιστικός παράγοντας (TF) εκλύεται είτε από τους ινοβλάστες (όταν υπάρχει βλάβη του ιστού όπως τραύμα, έγκαυμα), είτε από μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται από τις κυτταροκίνες (σήψη) και πυροδοτεί την έναρξη της πήξης. Το σύμπλεγμα TF και παράγοντα VII (TF:VIIa) ενεργοποιεί τον παράγοντα X και τον παράγοντα IX. Ο παράγοντας Xa ενώνεται με τον παράγοντα Va, το οποίο μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX αλληλεπιδρώντας με τον παράγοντα VIIIa ενισχύει την αντίδραση της πήξης. Το σύμπλεγμα TF:VIIa μπορεί να σχηματιστεί με δύο διαφορετικούς τρόπους: πρώτον, ο TF μπορεί να ενωθεί με τον παράγοντα VIIa ο οποίος ήδη υπάρχει στο πλάσμα ή μπορεί να ενωθεί με τον παράγοντα VII και την επακόλουθη μετατροπή του στον ενεργοποιημένο παράγοντα VIIa. Μετά την ενεργοποίηση των κυττάρων που φέρουν τον παράγοντα TF, η ενεργοποίηση της παραγωγής της θρομβίνης γίνεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Η θρομβίνη επιτείνει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και τους παράγοντες V, VIII και XI. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν επίσης τον παράγοντα IX. Η θρομβίνη διασπά το ινωδογόνο παράγοντας το ινώδες και ενεργοποιεί τον παράγοντα XIII, ο οποίος σταθεροποιεί την ινική σχηματίζοντας διασταυρωτούς συνδέσμους που την καθιστούν πιο ανθεκτική στην αποικοδόμηση από την πλασμίνη.

Σημαντικός επίσης παράγοντας στη σταθεροποίηση του θρόμβου είναι ο αναστολέας της ινωδολύσης ενεργοποιημένος από θρομβίνη (TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) που περιορίζει τη δραστηριότητα της πλασμίνης. Ελάχιστες ποσότητες του TF στο αγγειακό σύστημα είναι ικανές να ενεργοποιήσουν μικρές ποσότητες του παράγοντα VII, με συνέπεια την ενεργοποίηση του παράγοντα X και την παραγωγή ελάχιστων ποσοτήτων θρομβίνης.

Αυξημένα επίπεδα του συμπλέγματος θρομβίνης – αντιθρομβίνης (TAT) αποτελούν εργαστηριακό δείκτη αυξημένης πηκτικής δραστηριότητας. Το σύμπλεγμα TAT επίσης διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων. Ελαττωμένα επίπεδα TAT φανερώνουν λύση του θρόμβου, ενώ αυξημένα επίπεδα TAT παρατηρούνται δευτερογενώς σε φλεγμονή και μικροαγγειακές θρομβώσεις. Τα επίπεδα TAT ανιχνεύονται είτε ραδιοανοσολογικά, είτε ανοσοενζυμικά με τη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του συμπλέγματος TAT (24).

### ***Θραύσμα 1+2 προθρομβίνης (F1+2)***

Το θραύσμα 1+2 της προθρομβίνης αποτελεί πολυπεπτίδιο που απελευθερώνεται μετά την ενεργοποίηση της προθρομβίνης από το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης (ιόντα  $Ca^{++}$ , φωσφολυπίδια, παράγοντες Χα και Va). Η προθρομβίνη ενεργοποιείται από το καλούμενο σύμπλεγμα και μετατρέπεται σε θρομβίνη. Το θραύσμα 1+2 της προθρομβίνης είναι κομμάτι που διαχωρίζεται από την προθρομβίνη με τη δράση του παράγοντα Χα κατά τη μετατροπή της σε θρομβίνη. Το θραύσμα 1+2 της προθρομβίνης αποτελεί εργαστηριακό δείκτη της ενεργοποίησης της πήξης. Τα επίπεδα F1+2 ανιχνεύονται είτε ραδιοανοσολογικά, είτε ανοσοενζυμικά (ELISA) με τη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών ή πολυκλωνικών αντισωμάτων κατά του θραύσματος.

### ***Προϊόντα αποδομής του ινώδους και ινωδογόνου***

Η πλασμίνη διασπά δεσμούς τόσο του ινωδογόνου, όσο και του ινώδους. Παράγονται έτσι προϊόντα αποδομής που προέρχονται τόσο από το ινωδογόνο, όσο και από το ινώδες, τα καλούμενα προϊόντα αποδομής ινώδους και ινωδογόνου (fibrin/fibrinogen degradation products, F/FDP's). Η δράση της πλασμίνης στο ινωδογόνο έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μονομερών πεπτιδίων D και E. Η δράση της πλασμίνης στο ινώδες δημιουργεί διμερή θραύσματα, όπως D- διμερή (D-Dimers ή D-d), D-Y και Y-Y τα οποία και χαρακτηρίζουν την αποδόμηση του ινώδους. Στην ανίχνευση των D-διμερών του ινώδους στηρίζεται η διαγνωστική προσπέλαση τόσο της θρόμβωσης, όσο και της θρομβόλυσης. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των D-διμερών είναι ανοσοενζυμικές (ELISA).

### ***Σύμπλεγμα πλασμίνης-α2 αντιπλασμίνης (PAP)***

Η ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού οδηγεί στη δημιουργία πλασμίνης. Η άμεση μέτρηση της πλασμίνης είναι δύσκολη λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της. Το σύμπλεγμα πλασμίνης-αντιπλασμίνης (PAP) έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και έτσι είναι δυνατή η μέτρησή του. Τα επίπεδα του συμπλέγματος πλασμίνης-αντιπλασμίνης είναι έμμεσος δείκτης της δημιουργίας πλασμίνης και της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Οι μέθοδοι μέτρησης που χρησιμοποιούνται είναι ανοσοενζυμικές.

### ***Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA) και ο αναστολέας του (PAI-1)***

Αυξημένη συγκέντρωση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου παρατηρείται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, στη σηψαιμία, στη βαριά ηπατική ανεπάρκεια. Ο PAI-1 είναι γλυκοπρωτεϊνική αλυσίδα που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Απαντάται κυρίως στο ενδοθήλιο, αλλά και στα αιμοπετάλια και στον πλακούντα. Συνδέεται και αναστέλλει τον t-PA σε σταθερή σχέση. Αυξημένα επίπεδα PAI-1 θεωρούνται παράγοντας αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων. Ο t-PA είναι ο κύριος ενεργοποιητής του ινωδολυτικού συστήματος και προέρχεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυξημένα επίπεδα t-PA συσχετίζονται με αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα. Η ανοσοενζυμική μέθοδος χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των παραγόντων αυτών (24).

### **Ενεργοποίηση της πήξης στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς**

Η ενεργοποίηση του συστήματος πήξης παρατηρείται συχνά στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς μετά από σήψη, τραύμα, έγκαυμα. Οι ασθενείς αυτοί κινδυνεύουν λόγω διαταραχής των ομοιοστατικών μηχανισμών πήξης και ινωδόλυσης να οδηγηθούν σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC, Disseminated Intravascular Coagulation), η οποία αποτελεί μια κλινική κατάσταση πλήρους απορρύθμισης της πήκτικότητας.

Η επαφή του κυκλοφορούντος αίματος με τον ιστικό παράγοντα (tissue factor, TF) στα σημεία βλάβης του ενδοθηλίου είναι η θεμελιώδης διαταραχή που οδηγεί στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και στην παραγωγή θρομβίνης. Τα συνηθέστερα αίτια ενεργοποίησης της αιμόστασης λόγω επαφής του αίματος με τον TF περιγράφονται στον Πίνακα 3.

### **Πίνακας 3.** Ενεργοποίηση αιμόστασης

- Μηχανική καταστροφή του ιστού και απελευθέρωση TF (τραύμα, έγκαυμα),
- Μηχανική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τεχνητή επιφάνεια ή ανώμαλο ενδοθήλιο (καρδιοπνευμονική παράκαμψη, ανεύρυσμα αορτής),
- Απελευθέρωση προπηκτικών ουσιών, όπως TF, TNF-α, καρκινικές πρωτεάσεις (κακοήθη νοσήματα),
- Απελευθέρωση ενδοτοξινών (λοιμώξεις, σήψη, έγκαυμα),
- Ενεργοποίηση του συμπληρώματος και του TF με ανοσολογικούς μηχανισμούς (αλλεργικές αντιδράσεις, μετάγγιση μη συμβατού αίματος).

Η ανάπτυξη διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι επακόλουθο μιας σειράς παθολογικών διεργασιών: Η ύπαρξη φλεγμονής οδηγεί στην ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και στην απελευθέρωση από αυτά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα μεγάλες ποσότητες των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν στην ενεργοποίηση της πήξης ενώ η αύξηση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και μονοκυττάρων προκαλεί επίσης ενεργοποίηση του πήκτικού μηχανισμού. Η παραγωγή και εναπόθεση του ινώδους στο αγγειακό δίκτυο ενισχύεται από την μειωμένη δραστηριότητα των φυσικών αναστολέων πήξης και την αναστολή της ινωδολύσης. Η παραγωγή θρομβίνης, η οποία εξαρτάται από τον ιστικό παράγοντα παραγωγής της, οδηγεί στην εναπόθεση ινώδους. Η διαδικασία αυτή στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη αναστέλλεται ανεπαρκώς από το σύστημα φυσικών αναστολέων πήξης (AT, PrC). Επιπροσθέτως, πάσχει και το σύστημα αποδόμησης του ινώδους λόγω της μειωμένης δραστηριότητας του ινωδολυτικού συστήματος και, κυρίως, λόγω της μείωσης των επιπέδων του αναστολέα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1).

### **Αυξημένη παραγωγή θρομβίνης**

Οι παράγοντες φλεγμονής, όπως TNF-α, IL-1, IL-6, και IL-8, προάγουν την έκφραση του ιστικού παράγοντα. Η ενεργοποίηση της πήξης στη φλεγμονή μπορεί να αποδειχθεί από τα υψηλά επίπεδα TF και τα χαμηλά επίπεδα παράγοντα VII, δείχνοντας την κατανάλωση του παράγοντα αυτού (25-26). Επιπλέον, ο μεσολαβητής της φλεγμονής TNF-α ενεργοποιεί τη σύνθεση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) που είναι ένας ιδιαίτερα αποτελεσματικός ανασταλτικός παράγοντας της ινωδολύσης (27-28).

Η έκφραση του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI) παρουσιάζει μόνο μία μικρή αύξηση από την επίδραση της ενδοτοξίνης στη σήψη και στο SIRS, και συνεπώς η αυξημένη παραγωγή του TF είναι σε θέση να προκαλέσει την ενεργοποίηση της πήξης (29). Η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού σε ασθενείς με SIRS και σήψη διαπιστώνεται από τα υψηλά επίπεδα των προθρομβινικών θραυσμάτων 1 και 2 (F1+2), των D-διμερών και του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) (30-31). Η υπερπαραγωγή της θρομβίνης είναι ιδιαίτερα επιβλαβής και προκαλεί τη διέγερση των προφλεγμονωδών διαδικασιών, την εναπόθεση του ινώδους στη μικροκυκλοφορία και την ανάπτυξη του συνδρόμου ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας οργάνων (32-35).

### **Ανεπαρκής ινωδόλυση**

Η ενεργοποίηση της πήξης στους βαρέως πάσχοντες μπορεί να συνοδεύεται από διάφορου βαθμού ανεπάρκεια του ινωδολυτικού συστήματος, δημιουργώντας έτσι μία κατάσταση υπερπηκτικότητας, που έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό των μικροθρόμβων στο αγγειακό δίκτυο (32,36-37). Η βακτηριαμία και η ενδοτοξιναιμία οδηγούν στην αύξηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας λόγω της απελευθέρωσης των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου από τα κύτταρα του ενδοθηλίου, αλλά ταυτόχρονα ακολουθεί καταστολή του ινωδολυτικού συστήματος από τα αυξανόμενα επίπεδα του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1).

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) στη σήψη και στο SIRS, η δράση του οποίου αντισταθμίζεται από τα αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1) (38). Παρατηρήθηκε, επίσης, ότι τα επίπεδα των t-PA και PAI-1 είναι υψηλότερα στους μη-επιζώντες και τείνουν να φτάσουν στα κανονικά επίπεδα στους επιζώντες από βαριά σήψη. (39-40). Η αυξημένη παραγωγή του ινώδους, η οποία σχετίζεται με την εξασθενημένη ινωδόλυση, μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία οργάνων και θάνατο ασθενών με σήψη. Παρόλα αυτά η πλήρης καταστολή της παραγωγής της θρομβίνης με αντισώματα έναντι του ιστικού παράγοντα στην ενδοτοξιναιμία δεν επηρεάζει την ενεργοποίηση και την καταστολή του ινωδολυτικού συστήματος (40).

## **Δυσλειτουργία των φυσικών αναστολέων της πήξης, αντιθρομβίνης (AT) και πρωτεΐνης C (PrC)**

Τα επίπεδα των αναστολέων πήξης (AT, PrC) είναι συνήθως χαμηλά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η μείωση των επιπέδων των αναστολέων πήξης προκαλείται από τη συνδυασμένη δράση διάφορων διεργασιών, όπως: α) η υπερκατανάλωσή τους λόγω αυξημένης παραγωγής θρομβίνης, β) η αποδόμησή τους από τις ελαστάσεις του πλάσματος, οι οποίες απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και γ) η ανεπαρκής σύνθεσή τους. Η θρομβίνη παράγεται και ανταγωνίζεται την αντιθρομβίνη, με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα της AT στο αίμα των περισσότερων ασθενών με βαριά φλεγμονή (40-46). Μαζί με την υπερκατανάλωση παρατηρείται επίσης και η καταστροφή της AT από τις πρωτεάσες των λευκοκυττάρων (45-47).

Στους ασθενείς με σήψη και SIRS παρατηρείται επίσης σημαντική μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης C, ιδιαίτερα στους μη-επιζώντες (40). Τα χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης C είναι πιθανό να οφείλονται σε υπερκατανάλωση, καθώς και στη μειωμένη ενεργοποίησή της που οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα της θρομβομοδουλίνης (TM) στην επιφάνεια των κυττάρων. Στους βαρέως ασθενείς με σήψη και SIRS παρατηρείται μείωση της έκφρασης της θρομβομοδουλίνης στα κύτταρα του ενδοθηλίου, λόγω της επίδρασης των προφλεγμονοδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-1. Περιγράφεται αύξηση των επιπέδων του πλάσματος της διαλυτής θρομβομοδουλίνης (TM) στους ασθενείς με σήψη (39), αλλά η διαλυτή μορφή της TM δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσει την πρωτεΐνη C με αποτελεσματικό τρόπο (39, 48). Η ηπατική ανεπάρκεια που μπορεί να εμφανίζουν ασθενείς με φλεγμονή επηρεάζει και αυτή τον πηκτικό μηχανισμό με τη μείωση της σύνθεσης των πρωτεϊνών πήξης (συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων πήξης) και τη μειωμένη κάθαρση των ενεργοποιημένων παραγόντων και συμπλεγμάτων ενζύμων-αναστολέων.

## **Εκδηλώσεις καρδιακής δυσλειτουργίας στη σήψη**

Η συχνότητα της καρδιακής δυσλειτουργίας στη σοβαρή σήψη και στη σηπτική καταπληξία παραμένει αδιευκρίνιστη, παρότι είναι γνωστή η ύπαρξή της εδώ και αρκετά έτη (49-50). Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν καταγράψει την

προσβολή τόσο της αριστερής (51-56) όσο και της δεξιάς καρδιάς (52, 57,58,60) στη σήψη.

Κλινικές μελέτες (51) δείχνουν μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (LVEF) σε ασθενείς με σήψη χωρίς υπόταση και σε αυτούς με σηπτική καταπληξία, με ποσοστά 25% και 50% αντίστοιχα. Η μείωση του LVEF στους επιζώντες είναι συνήθως αναστρέψιμη εντός 7-10 ημερών από την εμφάνισή της (52). Η καρδιακή παροχή (CO) σε περιπτώσεις σήψης συνήθως αυξάνεται. Υπάρχει σημαντική διάταση της αριστεράς κοιλίας με αυξημένο τελοδιαστολικό όγκο αριστεράς κοιλίας (LVEDV) και απουσία αντίστοιχης αύξησης της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP) (51,61). Άλλοι συγγραφείς περιγράφουν επιβράδυνση της πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας με συνοδές διαταραχές χάλασης (53-54).

Αναστρέψιμη οξεία διάταση της αριστεράς κοιλίας στην σήψη έχει φανεί με την χρήση διοισοφαγείου υπερηχογραφήματος (55). Επιπλέον μελέτες περιγράφουν διάταση και της δεξιάς κοιλίας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (52) που συνδέεται με την αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς καρδιάς συνεπεία οξείας πνευμονικής υπέρτασης λόγω της σήψης (57). Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε μείωση της καρδιακής παροχής (62).

Στοιχεία διαφόρων μελετών δείχνουν αδυναμία αύξησης του τελοδιαστολικού όγκου δεξιάς κοιλίας (RVEDV) μετά από φόρτιση με υγρά, παρά την ταυτόχρονη αύξηση των πιέσεων στον δεξιό κόλπο (RAP) και την πνευμονική αρτηρία (PAP) (60), ενδεχομένως λόγω ελαττωμένης ευενδοτότητας της δεξιάς κοιλίας. Η σηπτική καταπληξία συνεπώς χαρακτηρίζεται από αμφικοιλιακή ανεπάρκεια, παρότι για την περιορισμένη απάντηση στη χορήγηση υγρών σε ορισμένες υποομάδες ασθενών ενοχοποιείται η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (60).

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η δυσλειτουργία της δεξιάς καρδιάς στη σηπτική καταπληξία συμβαίνει παράλληλα μ' αυτή της αριστερής καρδιάς. Ως ανταπόκριση στην αλλαγές του μεταφορτίου το μεσοκοιλιακό διάφραγμα μετατοπίζεται προς τα αριστερά και περιορίζει την πλήρωση της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια της συστολής (63).

Η κλινική εικόνα, ιδιαίτερα της βαριάς μορφής πνευμονικής υπέρτασης, αντανακλά τον βαθμό της συνυπάρχουσας ανεπάρκειας της δεξιάς καρδιάς και την ικανότητα προσαρμογής της σε συνθήκες αυξημένης αρτηριακής πνευμονικής πίεσης και υπαγορεύεται κυρίως από τη δομή και τη γεωμετρία των δεξιών καρδιακών

κοιλοτήτων (64). Σε σχέση με την αριστερή, η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ευκολότερα μεταπίπτει από το στάδιο της αντιρρόπησης στο τελικό στάδιο της μη αντιρρόπησης και για αυτό, κάθε κλινικό σημείο δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα, έτσι ώστε να διακόπτονται εγκαίρως αυτοί οι μηχανισμοί (50).

### **Επίδραση της σήψης στη συστηματική κυκλοφορία**

Η ανάπτυξη εξελιγμένων τεχνικών αξιολόγησης των ζωτικών λειτουργιών οδήγησε στην πληρέστερη κατανόηση των καρδιοαγγειακών εκδηλώσεων στη σηπτική καταπληξία (65). Προ της εφεύρεσης του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας περιγράφονταν δύο κλινικά ξεχωριστές ομάδες ασθενών με σηπτική καταπληξία, αυτών της υπερδυναμικής και της υποδυναμικής κυκλοφορίας αντίστοιχα (66). Η δεύτερη περίοδος ξεκινά με την εισαγωγή στην κλινική πράξη και στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας (SG), με δυνατότητα μέτρησης της καρδιακής παροχής με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης. Οι καθετήρες αυτοί βοήθησαν τον προσδιορισμό της PAOP και εμμέσως, του προφορτίου της αριστεράς κοιλίας. Έτσι, έγινε δυνατός ο εντοπισμός των ασθενών εκείνων, στους οποίους η χορήγηση υγρών ήταν ανεπαρκής. Οι μεταγενέστερες κλινικές μελέτες συμφωνούν ότι μετά από επαρκή αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου, οι σηπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως εικόνα υπερδυναμικής κυκλοφορίας, η οποία εκφράζεται με χαμηλές συστηματικές αντιστάσεις (SVR) και υψηλή καρδιακή παροχή (66,67).

Με την μέθοδο της φορητής αγγειογραφίας με χρήση ραδιοϊσοτόπων (Radionuclide Cineangiography, RCNA) μπορούμε να παρακολουθήσουμε διαδοχικά τις αλλαγές της καρδιακής λειτουργίας, μετά από αναζωογόνηση των σηπτικών ασθενών με ή χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια (51,69). Η μεγάλη αγγειοδιαστολή στη συστηματική κυκλοφορία, που οδηγεί σε σημαντική έως και τετραπλάσια μείωση των SVR, χαρακτηρίζει το σηπτικό σύνδρομο και κλινικά εκδηλώνεται με μία ανακατανομή του συνολικού όγκου αίματος. Η αγγειοδιαστολή δεν είναι ομοιόμορφη στα διαφορετικά όργανα στην σήψη (70).

Υπάρχει μείωση των αγγειακών αντιστάσεων στη σοβαρή σήψη αν και διαπιστώνεται ακόμα και σε καταστάσεις σηπτικής καταπληξίας κάποια αγγειοκινητική αντίδραση στα τελικά αρτηρίδια, αισθητά όμως μειωμένη (71). Στην



σήψη προοδευτικά οι αγγειακοί αδρενεργικοί υποδοχείς χάνουν την ευαισθησία τους στους αδρενεργικούς αγωνιστές (72), ενώ οι υποδοχείς ακετυλοχολίνης, μετά τη σύνδεσή τους με τον αγωνιστή, προκαλούν αγγειοδιαστολή (70).

Η μείωση του συνόλου των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων στη σήψη θεωρείται αντανακλαστική απάντηση στην αυξημένη καρδιακή παροχή, η οποία παρατηρείται στην αρχική φάση της σήψης. Η αιμοδυναμική αστάθεια σε συνδυασμό με την καρδιακή δυσλειτουργία στη σήψη προκαλούν διαταραχές στην ισορροπία μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου στα διαφορετικά όργανα, που συχνά αναστρέφονται μόνο με τη χορήγηση υγρών (73).

Η περιφερική αγγειακή δυσλειτουργία στη συστηματική κυκλοφορία θεωρείται κακός προγνωστικός παράγοντας της θνητότητας στη σήψη και υπάρχει η άποψη ότι οι χαμηλότερες SVR συνδέονται άμεσα με την χειρότερη έκβαση των ασθενών παρά τον αυξημένο καρδιακό δείκτη (CI) (74).

### **Πολυοργανική ανεπάρκεια στη σήψη**

Η ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας στη σήψη περιγράφεται από το σύνδρομο της ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (MOFS/MODS). Αποτελεί το κυριότερο αίτιο θανάτου στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας των ενηλίκων, με θνητότητα 30-45%. (75). Η σοβαρή σήψη και η σηπτική καταπληξία χαρακτηρίζονται με ιστική υποάρδευση, κυτταρική υποξία και μεταβολικές διαταραχές. Η πλειοψηφία των ασθενών, οι οποίοι αποτυγχάνουν να επιβιώσουν από το SIRS και τις ακόλουθες συνέπειές του, καταλήγουν λόγω συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Το MOFS περιγράφεται για πρώτη φορά στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας το έτος 1977 από τους Eiseman και συν., (76) και αναφέρεται σε εκδηλωμένη ανεπάρκεια τουλάχιστον δύο ή περισσότερων οργάνων. Προσβάλλει με διαφορετική χρονική σειρά τα διαφορετικά όργανα, πρώτα τους πνεύμονες, μετά το ήπαρ και τον βλεννογόνο του εντέρου και τελευταία τους νεφρούς (77). Μπορεί δε να εμφανιστεί και σε καταστάσεις απουσίας σήψης. Οι διαταραχές στη μικροκυκλοφορία των επιμέρους οργάνων, η ταυτόχρονη κυτταρική υποξία και η δράση των κυτταροκινών συμβάλλουν παθοφυσιολογικά στην ανάπτυξη του MOFS.

Παρατηρείται ανομοιογένεια της συμπεριφοράς του αγγειακού δικτύου στα όργανα του σώματος. Τα αγγεία του δέρματος διαστέλλονται, ενώ τα αγγεία της πνευμονικής, της σπλαχνικής και της νεφρικής κυκλοφορίας συσπώνται. Η

λειτουργία των οργάνων προοδευτικά επιδεινώνεται και οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές σε οργανικό και κυτταρικό επίπεδο λόγω ιστική υποξίας (78).

Με την ανάπτυξη του MOFS και την επίταση της κυκλοφορικής καταπληξίας μειώνονται τόσο η κανονική οξυγόνωση, όσο και ο μεταβολικός ρυθμός. Η παρατηρούμενη αύξηση στη μερική πίεση οξυγόνου στους ιστούς, συνδέεται με την βαρύτητα της σήψης και την αδυναμία χρήσης του οξυγόνου στους ιστούς και όχι τόσο την ανεπαρκή προσφορά (79). Οι διαταραχές στην αιμάτωση και στην ιστική οξυγόνωση, ενοχοποιούνται για την ανεπαρκή αποδέσμευση οξυγόνου στους ιστούς (80) και τη δημιουργία μεταβολικής οξέωσης. Επιλέον διαφαίνεται διαταραχή στην παραγωγή ATP, λόγω της συνυπάρχουσας μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας που συνδέεται με την σοβαρότητα και την έκταση της σήψης (81-86). Η παθογένεια της πολυοργανικής ανεπάρκειας στη σήψη είναι εξαρτώμενη από τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές για τη σχέση μεταξύ της προοδευτικής βελτίωσης της μιτοχονδριακής λειτουργίας και εκείνης των επιμέρους οργάνων σε ασθενείς, οι οποίοι επιβιώνουν μετά από σηπτική καταπληξία (84-85)

## **Κυτταροκίνες και σήψη**

### **Γενικά-Ταξινόμηση**

Οι κυτταροκίνες είναι χαμηλού μοριακού βάρους πολυπεπίδια ή γλυκοπρωτείνες που ρυθμίζουν πολλές κυτταρικές λειτουργίες με πιο σημαντική το συντονισμό της λειτουργίας πολλών διαφορετικών κυττάρων που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση. Παράγονται από τα λευκά αιμοσφαίρια αλλά και από άλλα κύτταρα κατά τη διάρκεια ανοσολογικής απαντήσεως μετά από ενεργοποίηση της μεταγραφής των γονιδίων τους από κατάλληλα ερεθίσματα (φλεγμονή, ιογενείς λοιμώξεις, όγκοι, πολλαπλασιασμό κλώνων T και B κυττάρων).

Οι κυτταροκίνες ρυθμίζουν πολλές από τις οδούς που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απάντηση της σήψης. Επηρεάζουν την κυτταρική διαφοροποίηση, το πολλαπλασιασμό και ενεργοποιούν προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις απαντήσεις επιτρέποντας την αντίδραση του ξενιστή σε παθογόνα (87). Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση των κυτταροκινών βασίζεται στο είδος των υποδοχέων με τους οποίους συνδέονται (88) αλλά το πιο διαδεδομένο σύστημα ταξινόμησης αφορά τη λειτουργία τους (Πίνακας 4).

Οι κυτταροκίνες επιτελούν τις βιολογικές τους δράσεις συνδεδεμένες με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς:

- α) υποδοχείς τύπου I (αιμοποιητίνης),
- β) υποδοχείς τύπου II (ιντερφερονών),
- γ) υποδοχείς της υπεροικογένειας του TNF (tumor necrosis factor)
- δ) υποδοχείς τύπου IV (IL-1 /Toll)
- ε) υποδοχείς της οικογένειας του TGF-beta
- στ) υποδοχείς τύπου τυροσινικής κινάσης.

Η σύνδεση των κυτταροκινών με τους υποδοχείς τους επάγει την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων οδών:

- α) την οδό JAK/STAT (Janus-kinase/signal transducers and activators of transcription)
- β) την οδό του υποδοχέα TNF
- γ) την οδό των υποδοχέων τύπου Toll
- δ) την οδό του τύπου της τυροσινικής κινάσης.

<b>Πίνακας 4.</b> Λειτουργική κατάταξη κυτταροκινών
<b><i>Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες</i></b>
Παράγων νέκρωσης των όγκων α (TNF-α), Ιντερλευκίνη 1 (IL-1) Ιντερλευκίνη 6 ( IL-6)
<b><i>Ανοσορυθμιστικές κυτταροκίνες</i></b>
Ιντερφερόνη γ (INF-γ), Ιντερλευκίνη 2 ( IL-2) Ιντερλευκίνη 4 ( IL-4) Ιντερλευκίνη 5 ( IL-5) Ιντερλευκίνη 7 ( L-7) Ιντερλευκίνη 9 (IL-9) έως Ιντερλευκίνη 18 ( IL-18)
<b><i>Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες (Colony stimulating Factors, CSF)</i></b>
Αυξητικός παράγοντας των ουδετερόφιλων –μακροφάγων (GM-CSF) Αυξητικός παράγοντας των ουδετερόφιλων (G-CSF) Αυξητικός παράγοντας των μακροφάγων (M-CSF) Ιντερλευκίνη 3 (IL-3) Ερυθροποιητίνη (EPO)
<b><i>Αυξητικοί παράγοντες και παράγοντες διαφοροποίησης</i></b>

Αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων (Platelet derived growth factor, PDGF) Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF) Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (fibroblast growth factor ,FGF) Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (Transforming growth factor ,TGF)
<b>Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες</b>
Ιντερλευκίνη 1Ra ( IL-1Ra) Ιντερλευκίνη 10 ( IL-10) Ιντερλευκίνη 13 ( IL-13)

### **Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων α (TNF-α )**

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (Tumor Necrosis Factor, TNF-α) είναι μια κυτταροκίνη που μπορεί να ασκεί πολλαπλές και διαφορετικές δράσεις ανάλογα με τον τύπο κυττάρου που δρα (πλειοτροπισμός). Ο TNF επιτελεί πολλές λειτουργίες, οι περισσότερες των οποίων δεν έχουν πλήρως αναλυθεί. Σαν κυτταροκίνη έχει ιδιότητες διέγερσης αλλά και αναστολής ανάπτυξης και φαίνεται να έχει επίσης αυτοκρινή δράση. Για παράδειγμα, ο TNF επάγει τον πολλαπλασιασμό των ουδετεροφίλων κατά τη φλεγμονή αλλά και την απόπτωση τους μέσω σύνδεσης με το υποδοχέα TNF-R55 (89).

Ο TNF παράγεται από πολλά είδη κυττάρων κυρίως όμως από τα μακροφάγα και έχουν περιγραφεί τόσο θετικές όσο και αρνητικές δράσεις του. Τα χαμηλά επίπεδα του TNF-α μπορεί να βοηθήσουν στην αιμόσταση. Προάγουν την ανάπλαση τραυματισμένου ή κατεστραμμένου ιστού με διέγερση της ανάπτυξης του κολλαγόνου (90). Ο TNF είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης που επάγει ένα καταρράκτη κυτταροκινών. Αυξάνει την διαπερατότητα των αγγείων, ελκύνοντας τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα στην εστία της φλεγμονής και προκαλεί διαταραχές πήξης που ενισχύουν τον περιορισμό της φλεγμονής. Χωρίς την παρουσία του TNF, ποντίκια που μολύνονται από Gram αρνητικά βακτήρια υποπίπτουν σε σηπτικό shock (91). Από την άλλη υψηλά επίπεδα TNF-α συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (92) ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι εξωγενείς παράγοντες μπορούν να πυροδοτήσουν την παραγωγή TnF (83). Ο TNF-α ενώ προκαλεί την νέκρωση κάποιων τύπων κυττάρων, προάγει την αύξηση άλλων τύπων κυττάρων όγκων.

Μελέτες απέδειξαν τη στενή σχέση του TNF με την οργανική ανεπάρκεια και την κακή έκβαση σε σήψη. Επίσης φάνηκε ότι οι ασθενείς με σήψη είχαν υψηλότερα επίπεδα TNF (91) και όσο υψηλότερες τιμές TNF τόσο πιο υψηλή ήταν η θνητότητα

πράγμα που επιβεβαιώθηκε και από μελέτες που ακολούθησαν (94-96). Μπλοκάρισμα του TNF συνοδεύεται με βελτίωση της έκβασης σε πειραματικά μοντέλα σήψης (97,98), επιπλέον η ένεση ανασυνδυσμένου TNF προκαλεί παθολογικές αλλαγές όπως αλλαγές περιφερικής αιμάτωσης (99) και βλάβη οργάνων (100-101).

Η παρουσία TNF παίζει επίσης σημαντικό ρόλο αλλά και στη χρόνια φλεγμονή. Παρατεταμένη υπερπαραγωγή του TNF καταλήγει σε μια κατάσταση γνωστή ως καχεξία, που χαρακτηρίζεται από ανορεξία, διαταραχές καταβολισμού, απώλεια βάρους και αναιμία και που εμφανίζεται σε ασθένειες όπως ο καρκίνος και AIDS. Η καχεκτική και ο TNF παλαιά θεωρούνταν ως διαφορετικές πρωτεΐνες, αλλά το 1985 ανακαλύφθηκε ότι είναι ομόλογες πρωτεΐνες (102). Οι συστηματικές δράσεις του TNF σε οξεία και χρόνια φλεγμονή φαίνονται στον Πίνακα 5.

<b>Πίνακας 5.</b> Συστηματικές δράσεις του TNF-a σε οξεία και χρόνια έκθεση	
<i>ΟΞΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ, ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ</i>	<i>ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ, ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΗ</i>
Shock	Απώλεια βάρους
Έκκριση καταβολικών ορμονών	Ανορεξία
Αγγειοπαράλυση	Καταβολισμός πρωτεϊνών
Οξύ αναπνευστικό σύνδρομο δυσχέρειας (ARDS)	Ελειψη λιπιδίων
Γαστρεντερική νέκρωση	Ηπατοσπληνομεγαλία
Οξεία σωληναριακή νέκρωση	Υποενδοκάρδια φλεγμονή
Αιμορραγία επινεφριδίων	Αντίσταση ινσουλίνης
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC)	Αυξημένος ρυθμός μεταστάσεων
Πυρετός	Έκκριση πρωτεϊνών οξείας φάσης
Μειωμένη λειτουργία μεμβράνης μυών	Ενεργοποίηση ενδοθηλίου

Ο TNF φαίνεται να είναι μεσολαβητής και να παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες ασθένειες κι ως εκ τούτου εκτεταμένη έρευνα έχει γίνει στα πλαίσια διερεύνησης TNF-a και αντι-TNF θεραπειών σε ασθένειες όπως ρευματοειδής αρθρίτις, AIDS, νόσο του Crohn, βακτηριακό σηπτικό shock (από ορισμένα Gram αρνητικά βακτήρια), βακτηριακό τοξικό shock (από υπεραντιγόνα) όπως και σε απόρριψη μοσχεύματος. Μεταλλαγμένα ποντίκια που έχουν έλλειψη TNF εμφανίζουν αντίσταση στη σήψη που προκαλούν Gram αρνητικά βακτηρίδια και αντι-TNF

μονοκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη μείωση και αναστολή της δραστηριότητας του TNF (94).

### **Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)**

Η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία κυτταροκίνη που ρυθμίζει την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, την επιβίωση, αλλά και την απόπτωση κυττάρων. Η IL-6 παίζει σημαντικό ρόλο κυρίως στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στην αιμοποίηση και τη φλεγμονή. Επιπλέον επιδρά σε μια πληθώρα συστημάτων όπως το νευρικό, το ενδοκρινικό, στον οστικό μεταβολισμό, στους σκελετικούς μύες, καθώς και σε πολλά άλλα συστήματα και όργανα (104).

Παράγεται από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, τα T λεμφοκύτταρα, τα σιτευτικά κύτταρα, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες, μετά από την επίδραση του TNF-α και της IL-1. Διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα και επάγει την διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα, ενώ αποτελεί και αυξητικό παράγοντα για τα κακοήγη πλασματοκύτταρα του πολλαπλού μυελώματος. Μπορεί επίσης να επιφέρει διαφοροποίηση και αναστολή αύξησης κάποιων λευχαιμικών ή μη αιμοποιητικών νεοπλασματικών κυτταρικών σειρών και να αλληλεπιδρά με το νευροενδοκρινικό σύστημα πχ αύξηση παραγωγής της ACTH.

Η δράση της IL-6 στα κύτταρα προϋποθέτει την ένωση της με τους υποδοχείς της, IL-6ra και gp130 και τον σχηματισμό στην κυτταρική μεμβράνη ενός δραστικού πρωτεϊνικού συμπλέγματος. Η gp130 εκφράζεται σε όλα περίπου τα όργανα (καρδιά, ήπαρ, σκελετικοί μύες, σπλήνας, νεφροί, εγκέφαλος κ.α.) (105). Ο IL-6Ra εκφράζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα και σε υποπληθυσμούς λευκοκυττάρων (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, T- και B-κύτταρα) αλλά και σε άλλους ιστούς όπως ο νευρικός, ο οστίτης, ο μυικός κ.α. Μετά την IL-6 και άλλες κυτταροκίνες βρέθηκαν να χρησιμοποιούν τη γλυκοπρωτεΐνη gp130 ως υποδοχέα και όλες αυτές εντάχθηκαν στην οικογένεια των IL-6-type κυτταροκινών (105).

Ο ρόλος της IL-6 στην οξεία και φλεγμονώδη απόκριση είναι πολλαπλός, καθώς ρυθμίζει την έκκριση προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μορίων (106), αποτελώντας κεντρικό παράγοντα διέγερσης πολλών από των πρωτεϊνών οξείας φάσης (107). Η θρομβοκυττάρωση και η υπονατρίαμία της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης αποδίδεται επίσης στην έκκριση IL-6 (108-109) Θεωρείται ότι δρα ως ενδογενές πυρετογόνο ενώ ο TNF-α ως κρυογόνο καθώς (110) παρατηρήθηκε

απουσία πυρετού σε απάντηση με έγχυση από LPS σε ποντίκια με ανεπάρκεια IL-6 (110) ενώ η ανεπάρκεια σε υποδοχείς TNF (p55 και p75) συνοδεύεται με υπερπυρεξία (111).

Η συνεργική δράση της IL-6 με τον TNF-α αλλά και με άλλες κυτταροκίνες έχει περιγραφεί εκτεταμένα (112-113). Η ένεση ενδοτοξίνης ή βακτηρίων σε ζώα ή υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η κορύφωση της συγκέντρωσης της IL-6 έπεται αυτής των TNF-α και IL-1 (114-115). Η IL-6 επίσης μαζί με τον TNF-α, την IL1β, και την INF-γ ενοχοποιούνται για την καχεξία που συνοδεύει τις χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις (116-117).

Αυξημένες τιμές IL-6 φαίνεται να σχετίζονται θετικά με τη βαρύτητα της νόσου σε ασθενείς με λοίμωξη ή σήψη (118-120) ενώ χαρακτηρίζουν την φλεγμονή ακόμα και πριν την έκκριση της CRP και κλινικών σημείων όπως ο πυρετός (121-122). Χρήση IL-6 σε πειραματικά μοντέλα δεν οδηγεί σε κατάσταση ανάλογη σήψης (123) αλλά σειρά κλινικών μελετών υποστηρίζουν συσχέτιση των τιμών της IL-6 τόσο με τη βαρύτητα όσο και την έκβαση της σήψης (124-128). Ο εύκολος προσδιορισμός της στο αίμα, λόγω της χαμηλής και σταθερής κινητικής της στο πλάσμα (129) την καθιστά αποτελεί αντικείμενο ενδιαφέροντος των ερευνητών τόσο στο μηχανισμό όσο και στην εξέλιξη της σήψης.

### **Ιντερλευκίνη 10 (IL-10)**

Η IL-10 γνωστή και ως ανθρώπινος ανασταλτικός παράγοντας σύνθεσης κυτταροκινών (cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF) ανήκει στις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και παράγεται πρωταρχικά από τα μονοκύτταρα και σε λιγότερο βαθμό από τα λεμφοκύτταρα. Προάγει την μείωση – διακοπή της φλεγμονώδους απάντησης (130-132). Μειώνει την έκφραση των κυτταροκινών Th1, των αντιγόνων MHC class II και μορίων των μακροφάγων. Επίσης βελτιώνει τη επιβίωση των B κυττάρων, την αύξηση και την παραγωγή αντισωμάτων με το να ρυθμίζει την αύξηση/διαφοροποίηση B κυττάρων, NK κυττάρων, κυτταροτοξικών και βοηθητικών T κυττάρων, μαστοκύτταρων, δενδριτικών κυττάρων, κερατινοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων.

Σε μελέτη σε ποντίκια έδειξε ότι πιθανώς παράγεται και από τα μαστοκύτταρα παίζοντας ρόλο στην αλλεργική αντίδραση (133). Άλλες συνηγορούν στην συμμετοχή του στην ανοσορύθμιση του πεπτικού συστήματος (134).

Η IL-10 μπλοκάρει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNF, IL-1 μέσω ενεργοποιημένων μακροφάγων (135-137) ενώ αυξάνει την παραγωγή του ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1 (IL receptor antagonist ,IL-1ra) από τα μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα (138). Η IL-10 επίσης αποτρέπει τη δράση της λιποσακχαρίδης (LPS) πάνω στα μονοκύτταρα και μπλοκάρει την έκκριση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου από ενεργοποιημένα μακροφάγα (139). In vivo χορήγηση φαρμακευτικών δόσεων IL-10 αναστέλλει την έκκριση του TNF και προστατεύει τα ποντίκια από θάνατο (140-142). Από την άλλη έχει βρεθεί ότι η ενδογενής IL-10 στην απαρχή μικροβιακής πνευμονίας φαίνεται να αναστέλλει την προστατευτική ανοσολογική αντίδραση (143-145). Στη σήψη, η IL-10 φαίνεται να διαμορφώνει την συχνά καταστρεπτική υπερπαραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών συνεισφέροντας και στην απενεργοποίηση των λευκοκυττάρων (145-148).

Αν και η IL-10 παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σήψης δεν έχει ακόμα αποδειχθεί αν βελτιώνει ή επιδεινώνει τη νόσο.

### **Ιντερλευκίνη 1b (IL-1b)**

Η IL-1 συνήθως δεν παράγεται από μη διεγερμένα κύτταρα υγιών ατόμων με εξαίρεση τα κερατινοκύτταρα του δέρματος, μερικά επιθηλιακά κύτταρα, καθώς και ορισμένα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ωστόσο, ως απάντηση σε διάφορους φλεγμονώδεις παράγοντες, λοιμώξεις, ή μικροβιακές ενδοτοξίνες, λαμβάνει χώρα μια πολύ μεγάλη αύξηση της παραγωγής της IL-1 από τα μακροφάγα και διάφορους άλλους τύπους κυττάρων. Η IL-1 παίζει κεντρικό ρόλο στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, στην αναδιαμόρφωση των οστών, στον πυρετό, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων καθώς και στη φυσιολογία της αυξητικής ορμόνης (GH/IGF-I) (135). Ακατάλληλη ή παρατεταμένη παραγωγή της IL-1 έχει παρατηρηθεί σε μια ποικιλία παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων της σήψης, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, της οξείας και χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, της αρτηριοσκλήρωσης, της νευρωνική βλάβης, και σε νοσήματα σχετιζόμενα με τη γήρανση του οργανισμού. Αυξημένα επίπεδα IL-1β έχουν βρεθεί σε διάφορες λοιμώξεις και σε μη λοιμώδεις φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως τη νόσο του Crohn. Εκτός από αυξημένα επίπεδα στον ορό, η IL-



1β έχει βρεθεί σε αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από φλεγμονή του νευρικού συστήματος. Από την άλλη πλευρά, χαμηλά επίπεδα της IL-1β έχουν βρεθεί σε υποσιτισμό και προχωρημένες νεοπλασίες, υποδηλώνοντας έτσι έναν σύνθετο ανοσολογικό και φυσιολογικό ρυθμιστικό ρόλο για αυτές τις κυτοκίνες (149).

## **Νεότεροι δείκτες φλεγμονής και η χρήση τους στην σήψη**

### **Προκαλσιτονίνη**

Η προκαλσιτονίνη είναι ένα προπεπτίδιο της καλσιτονίνης, μοριακού βάρους 13 kDa. Όπως είναι γνωστό, η καλσιτονίνη είναι η υπεύθυνη για την ομοιοστασία του ασβεστίου ορμόνη και παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου, όπου η προκαλσιτονίνη διασπάται σε καλσιτονίνη, κατακαλσίνη και ένα πρωτεϊνικό κατάλοιπο. Σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα είναι  $<0,1$  ng/mL. Σε βακτηριακές καθώς και σε μυκητιασικές λοιμώξεις οι τιμές της προκαλσιτονίνης ανευρίσκονται αυξημένες σε άλλοτε άλλο βαθμό, εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Έτσι, σε σηπτικούς ασθενείς, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μπορεί να αυξηθούν 5.000–10.000 φορές, ενώ τα επίπεδα της καλσιτονίνης παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά όρια (150-151). Στις περιπτώσεις του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που οφείλεται σε σοβαρές και επικίνδυνες λοιμώξεις, όπως συμβαίνει στη σοβαρή σήψη ή στο σηπτικό shock, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης του ορού είναι ιδιαίτερος αυξημένα, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες περιπτώσεις που δεν οφείλονται σε λοίμωξη, όπου τα επίπεδά της είναι χαμηλά. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών επιβεβαιώνουν ότι η προκαλσιτονίνη είναι δείκτης σοβαρών λοιμώξεων και σηψαιμίας. Ασθενείς με επίπεδα προκαλσιτονίνης  $\leq 0,5$  ng/mL είναι απίθανο να έχουν σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock, ενώ επίπεδα  $>2$  ng/mL απαντώνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για σηψαιμία ή σηπτικό shock. (152-153).

## **Θρομβοποιητίνη**

Η θρομβοποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη που ρυθμίζει τον αριθμό των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων μέσω διέγερσης της ανάπτυξης και ωρίμανσης των μεγακαρυοκυττάρων (154). Ο υποδοχέας της ανήκει στην υπεροικογένεια υποδοχέων κυτταροκινών τάξης I και εκφράζεται στα μεγακαρυοκύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα άωρα αιμοποιητικά κύτταρα. Η ομοιόσταση της παραγωγής της εξασφαλίζεται μέσω της δέσμευσής της στα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια, καθώς και μέσω του αριθμού των μεγακαρυοκυττάρων. Παράγεται κυρίως στο ήπαρ και δευτερευόντως στον νεφρό από μη αιμοποιητικά κύτταρα, ενώ μικρού βαθμού συμμετοχή στην παραγωγή της έχουν και τα κύτταρα του στρώματος του μυελού. Αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα για την αύξηση, ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μεγακαρυοκυττάρων. Συμμετέχει επίσης στα τελευταία στάδια της ερυθροποίησης και επάγει τον πολλαπλασιασμό των CD34+ προγονικών κυττάρων. (155)

Σε μελέτες σε σηπτικούς ασθενείς με ή χωρίς διάχυτη εμδαγγειακή πήξη έχουν ανιχνευθεί αυξημένα επίπεδα θρομβοποιητίνης, τα οποία είτε σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων, είτε δεν σχετίζονται καθόλου με αυτά, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς της θρομβοποιητίνης εμπλέκονται και άλλες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (156). Η συσχέτιση των επιπέδων θρομβοποιητίνης με την βαρύτητα της σήψης είναι αντικείμενο προς έρευνα και η χρήση της σαν δείκτης φλεγμονής φαίνεται αρκετά ενδιαφέρουσα.

## **Προγνωστικοί παράγοντες στην σήψη**

Η εργαστηριακή διάγνωση και απλή λοίμωξης και της σήψης εξακολουθεί να βασίζεται ακόμη σε διαγνωστικές δοκιμασίες της δεκαετίας του 1970. Η λήψη αποφάσεων όσον αφορά των λοίμωξη ή την σήψη εξακολουθεί να βασίζεται με παραμέτρους όπως α) ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, β) η παρουσία άωρων μορφών στο περιφερικό αίμα, γ) test για την ανίχνευση πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η CRP και δ) κλινικά σημεία όπως πυρετός και ταχύπνοια.

Το γεγονός όμως ότι η σήψη παραμένει ανάμεσα στις δέκα πρώτες αιτίες θανάτου με 750.000 περιπτώσεις ανά έτος στις Η.Π.Α. και μία αύξηση μεγαλύτερη του 135% στο διάστημα της τελευταίας δεκαετίας, κάνει επιτακτική, περισσότερο από κάθε άλλη φορά, την ανεύρεση και καθορισμό παραμέτρων ικανών να καθορίσουν την βαρύτητα και την πρόγνωση αυτής (157-158). Η μέτρηση της CRP, αν και δεν αποτελεί νέο διαγνωστικό test θεωρήθηκε αρχικά αρκετά αντικειμενική, ιδιαίτερα σε νεογνά και ηλικιωμένους ασθενείς (159-165) με τα πλεονεκτήματά της να είναι πιο φανερά στους παραπάνω ομάδες ασθενών. Η χρησιμότητα της CRP τις πρώτες 24h ζωής αποτέλεσε αντικείμενο διαφωνιών καθώς η CRP αυξάνεται φυσιολογικά τις πρώτες 24 ώρες (166). Επιπλέον, το γεγονός α) ότι η CRP αυξάνει σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους σε έξαρση όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα και β) παραμένει αυξημένη ως πρωτεΐνη οξείας φάσης σε χρόνιες φλεγμονές καθιστά προβληματική την χρήση της, ενώ γ) η αδυναμία διάκρισης μεταξύ ιογενούς και βακτηριακής φλεγμονής αποτελεί επιπλέον πρόβλημα.

Στην συνέχεια εξετάστηκαν ιδιαίτερα οι βιολογικοί δείκτες που ενέχονται στα στάδια της σήψης καθώς και μόρια της κυτταρικής επιφάνειας. Οι προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF- $\alpha$  (167-169), IL-6 (170-177), IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA (178,179), IL-8 (177,179,180), IL-12 (182,183), IL-18 (170,178,184), IL-10 (169,178,185-186) αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης οδηγώντας σε πολλές κλινικές μελέτες με φτωχά αποτελέσματα. Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής των περισσότερων κυτταροκινών στο αίμα, η ασταθής δομή τους σε θερμοκρασία δωματίου και οι τεχνικές δυσκολίες λόγω της χρησιμοποιούμενης μεθόδου (ELISA) καθιστούν την χρήση τους στη κλινική πράξη αναποτελεσματική. Αντίθετα η προκαλσιτονίνη φαίνεται να υπερέχει της CRP ως πιο ειδικός δείκτης φλεγμονής (172,180-190). Μία μετα-ανάλυση 12 μελετών έδειξε ότι η προκαλσιτονίνη ήταν πιο ευαίσθητη (88vs 75%) και πιο ειδική (81vs 67%) σε σχέση με τη C – αντιδρώσα πρωτεΐνη όσον αφορά την τεκμηρίωση βακτηριακής ή μη βακτηριακής λοίμωξης (191). Ωστόσο αν και η προκαλσιτονίνη αποτελεί αδιαμφισβήτητα αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, σε μερικές μελέτες δεν φάνηκε να υπερέχει σαφώς της CRP (192).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Εισαγωγή

Η σήψη είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και κύριος συντελεστής της αυξανόμενης οικονομικής επιβάρυνσης της ιατρικής περίθαλψης παγκοσμίως (192a, 192b). Ως μια σειρά από φλεγμονώδεις και ομοιοστατικές μεταβολές που συμβαίνουν σαν αντίδραση σε συστηματική λοίμωξη (192c), η σήψη ορίζεται ως η ύποπτη ή αποδεδειγμένη λοίμωξη και συνυπάρχον σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) (πυρετός, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, λευκοκυττάρωση, κλπ) (192d). Ως σοβαρή σήψη ορίζεται η σήψη σε συνδυασμό με οργανική δυσλειτουργία (υπόταση, υποξαιμία, μεταβολική οξέωση, θρομβοπενία) (6-8, 192d). Ως σηπτικό σοκ (καταπληξία) ορίζεται η σοβαρή σήψη σε συνδυασμό με υπόταση παρά την επαρκή αποκατάσταση των υγρών του σώματος (6-8, 192d).

Το 2016, δημιουργήθηκε ένας νέος ορισμός της σήψης (Sepsis-3), σύμφωνα με τον οποίο η σήψη ορίζεται ως λοίμωξη που προκαλεί οργανική δυσλειτουργία, με παράλληλη κατάργηση του όρου SIRS όταν αναφερόμαστε στη σήψη καθώς και του όρου σοβαρή σήψη (192c, 192e, 192f). Υπάρχουν όμως αντικρουόμενες απόψεις στη βιβλιογραφία ως προς την αναγκαιότητα του νέου ορισμού και αντιρήσεις ιδίως ως προς την κατάργηση του όρου SIRS (192g). Για τον λόγο αυτό θα χρησιμοποιήσουμε τους παλιούς ορισμούς στη παρούσα εργασία.

Το σηπτικό σοκ και η πολυοργανική δυσλειτουργία είναι οι πιο συχνές αιτίες θανάτου σε ασθενείς με σήψη (6-8, 192c, 192d). Ένας αριθμός συστημικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν προάγοντας την οργανική ανεπάρκεια έχουν εξεταστεί σε πολλές μελέτες, υποδηλώνοντας ότι διαταραχές στο σύστημα της πήξης του αίματος παρουσιάζονται ακόμα και πριν την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων σοβαρής σήψης ή σηπτικού σοκ, σχετίζονται δε με την βαρύτητα της νόσου και είναι πιθανόν να προβλέπουν την θνητότητα (36, 192b). Επιπλέον, αρκετές προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες έχουν εξετασθεί συστηματικά, έχουν θεωρηθεί ως βιοδείκτες βαρύτητας και πιθανώς είναι ικανές να προβλέψουν τη θνητότητα του σηπτικού συνδρόμου (42, 88, 156). Παρ' όλα αυτά, δεν είναι γνωστό εάν οι διάφορες διαταραχές στο σύστημα της πήκτικότητας, η ανοσιακή απάντηση και οι

φλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να προβλέψουν την πρόσκαιρη κλινική επιδείνωση ή βελτίωση ενός ασθενούς που εισάγεται στη ΜΕΘ λόγω λοίμωξης και σήψης.

## **Σκοπός**

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν οι διάφορες διαταραχές στο σύστημα της πήξης του αίματος και η ανοσιακή/φλεγμονώδης απάντηση (μέσω της μέτρησης των επιπέδων των προ- και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών και άλλων βιοδεικτών της σήψης) μπορούν να προβλέψουν την πρόσκαιρη επιδείνωση ή βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ με υποψία λοίμωξης. Συνεπώς, συμπεριλάβαμε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και τους αξιολογήσαμε στην εισαγωγή και στη συνέχεια καθημερινά μέχρι την έξοδό τους από τη ΜΕΘ ή τον θάνατο.

## **Ασθενείς και Μέθοδος**

### **Ασθενείς και Πρωτόκολλο**

Στην ερευνητική αυτή μελέτη συμπεριλήφθησαν προοπτικά ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ του ΠΓΝ «Ευαγγελισμός», Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, επί ενάμισυ χρόνο (1/1/2016-30/6/2017). Συμπεριλήφθηκαν διαδοχικά όλοι οι ασθενείς με διάγνωση εισόδου έντονη υποψία λοίμωξης, στους οποίους έγινε δυνατή η εκτίμηση και η εισαγωγή τους στη μελέτη μέσα στο πρώτο 24ωρο από την είσοδό τους στη ΜΕΘ και τελικά επιβεβαιώθηκε ότι: α) είχαν σήψη, βαριά σήψη ή σηπτική καταπληξία, ή β) έπασχαν από παθήσεις που συνοδεύονταν από SIRS, χωρίς λοίμωξη. Επίσης συμπεριλήφθηκαν διαδοχικά ασθενείς που είχαν υποστεί τραύμα ή εγχείρηση χωρίς υποψία λοίμωξης και δεν πληρούσαν τα κριτήρια του SIRS, αλλά δυνητικά μπορούσαν να εξελιχθούν σε SIRS και σήψη. Η τελευταία αυτή ομάδα μελετήθηκε σαν ομάδα ελέγχου. Αποκλείστηκαν ασθενείς: α) ηλικίας κάτω των 16 ετών, β) με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, γνωστή αιματολογική νόσο με διαταραχές πήκτικότητας ή αριθμού των αιμοπεταλίων, γ) με κακοήθεια υπό χημειοθεραπεία ή κακοήθειες σχετιζόμενες με διαταραχές πήκτικότητας ή αριθμού των αιμοπεταλίων, δ) υπό αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ε) που είχαν μεταγγισθεί με μονάδες φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ή

συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης ή μονάδες αιμοπεταλίων κατά το προηγούμενο 48ωρο από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η μελέτη εγκρίθηκε από την θεσμικά αρμόδια επιτροπή του νοσοκομείου (επιτροπή ηθικής του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»: 76 / 14-2-2013). Λόγω του ότι επρόκειτο για μελέτη παρατήρησης, δεν απαιτήθηκε συγκατάθεση του ασθενούς ή των συγγενών του.

Μετρήθηκαν στον ορό του αίματος στο πρώτο 24ωρο από την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ τα επίπεδα των εξής κυτταροκινών και παραγόντων φλεγμονής και πηκτικότητας: Θρομβοποιητίνη (thrombopoietin – TPO), Προκαλσιτονίνη (procalcitonin – PCT), C αντιδρώσα πρωτεΐνη (C reactive protein – CRP), Ιντερλευκίνη 6 (Interleukin 6 - IL-6), Παράγοντας νέκρωσης των όγκων Α (Tumor Necrosis Factor α – TNFα), Ιντερλευκίνη 1β (Interleukin 1b - IL-1b), Ιντερλευκίνη 10 (Interleukin 10 - IL-10), Αντιθρομβίνη ΙΙΙ (antithrombin ΙΙΙ – ATΙΙΙ), Πρωτεΐνη C (protein C – PrC), Δ Διμερή (D – dimers – Dds), Ινωδογόνο (fibrinogen – Fibrin), Πλασμινογόνο (Plasminogen), και Παράγοντες πήξης FV, FVII, FVIII, FIX, FvWillebrand (vWF), FX.

Επίσης μετρήθηκαν στο πρώτο 24ωρο από την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ αέρια αίματος, οι συνήθεις εργαστηριακοί παράμετροι [λευκά (WBC) και ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), αιματοκρίτης (Ht), αιμοπετάλια (PTL), κρεατινίνη (Creatin), χολερυθρίνη (Bil), χρόνος προθρομβίνης (PT) και ενεργούς μερικής θρομβοπλαστίνης (a-PTT,) γαλακτικό οξύ (Lactate), σάκχαρο αίματος (Glu), αλβουμίνη πλάσματος (Alb)] και ελήφθησαν καλλιέργειες βιολογικών υγρών σε κατάλληλα μέσα μεταφοράς για απομόνωση πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών. Απεικονιστικός έλεγχος έγινε κατά την εισαγωγή των ασθενών (τουλάχιστον ακτινογραφία θώρακος) και όπου απαιτούνταν ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία) για να τεκμηριωθεί πιθανή εστία λοίμωξης. Στον Πίνακα Β1 περιλαμβάνονται οι μεταβλητές που μετρήθηκαν και οι φυσιολογικές τιμές τους και στον Πίνακα Β2 μερικοί ορισμοί.

Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς κατανεμήθηκαν σε πέντε ομάδες: σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτικό σοκ, SIRS χωρίς λοίμωξη, και τραύμα ή χειρουργική επέμβαση χωρίς SIRS ή λοίμωξη. Η ταξινόμηση των ασθενών σε μία από αυτές τις ομάδες πραγματοποιήθηκε τις επόμενες ημέρες από την εισαγωγή των ασθενών όταν ολοκληρώθηκαν οι εργαστηριακές, βακτηριολογικές και απεικονιστικές εξετάσεις. Αυτή η ταξινόμηση, καθώς και η κλινική αξιολόγηση των ασθενών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ έως την έξοδο από τη ΜΕΘ ή το θάνατο, πραγματοποιήθηκε από δύο

έμπειρους ιατρούς της ΜΕΘ που δεν συμμετείχαν στη μελέτη. Αυτοί οι γιατροί αξιολόγησαν το στάδιο της σήψης με βάση τα κριτήρια ACCP / SCCM (8), τη σοβαρότητα της γενικής κατάστασης του ασθενούς με βαθμολογία Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II (εύρος 0-71, με υψηλότερες τιμές να δείχνουν πιο σοβαρή ασθένεια και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου) (194), τη παρουσία του συνδρόμου πολλαπλής δυσλειτουργίας οργάνων (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) (με ναι να υποδηλώνει δυσλειτουργία / ανεπάρκεια τουλάχιστον 2 οργάνων) (195), τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας οργάνων με βαθμολογία διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) (εύρος 0-24, με υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν πιο σοβαρή ασθένεια) (196) και τη σοβαρότητα της οξείας πνευμονικής βλάβης με τη βαθμολογία Lung Injury Score (LIS) [με 0 να υποδηλώνει την απουσία οξείας πνευμονικής βλάβης, 0,1-2,5 να υποδηλώνει την παρουσία ήπιας έως μέτριας οξείας πνευμονικής βλάβης και >2,5 να υποδηλώνει την παρουσία συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)] (196a). Επίσης, αυτοί οι δύο γιατροί της ΜΕΘ αξιολόγησαν την εντόπιση καθώς και την αιτία της σήψης. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε καθημερινή κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση των ασθενών μέχρι την έξοδο από τη ΜΕΘ ή το θάνατο. Ο στόχος ήταν να προσδιοριστεί η βελτίωση ή η επιδείνωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών, προκειμένου να εκτιμηθεί η προγνωστική αξία των συστατικών της πήξης και των παραγόντων της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης που μετρήθηκαν τις πρώτες 24 ώρες μετά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ.

Ως κλινική βελτίωση ορίστηκε η έξοδος από την ΜΕΘ, η μείωση από την εισαγωγή κατά 1 τουλάχιστον βαθμό σε κλίμακα έξι σημείων, ή και τα δύο. Η κλίμακα έξι σημείων αποτελείται από τις ακόλουθες κατηγορίες: 1) εκτός ΜΕΘ, 2) στη ΜΕΘ, χωρίς SIRS ή λοίμωξη, 3) στη ΜΕΘ, με SIRS ή σήψη, 4) στη ΜΕΘ, με σοβαρή σήψη, 5) στη ΜΕΘ, με σηπτικό σοκ, και 6) θάνατος. Ως κλινική επιδείνωση ορίστηκε ο θάνατος, η αύξηση από την εισαγωγή κατά 1 τουλάχιστον βαθμό στη κλίμακα έξι σημείων, ή και τα δύο. Η πρώτη αλλαγή στην κλινική κατάσταση (δηλαδή βελτίωση ή επιδείνωση) των ασθενών λήφθηκε υπόψη για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας των μεταβλητών που μετρήθηκαν εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή.

#### **Συλλογή δειγμάτων και Εργαστηριακή ανάλυση**



Η συλλογή των δειγμάτων αίματος έγινε με τη συλλογή ολικού αίματος από περιφερική φλέβα, αφενός για τη μέτρηση κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσης σε αποστειρωμένα σωληνάρια Wasserman και παραλαβή ορού μετά από πήξη του ολικού αίματος για 45-60 λεπτά, και αφετέρου για τη μέτρηση των παραγόντων της πήξης σε σωληνάρια που περιείχαν 3.8% κιτρικό νάτριο σαν αντιπηκτικό για την παραλαβή πλάσματος. Τόσο ο ορός όσο και το πλάσμα παραλαμβάνονταν μετά από φυγοκέντρηση για 10 λεπτά στις 3000 στροφές/λεπτό. Ο ορός και το πλάσμα χρησιμοποιούνταν αμέσως ή διατηρούνταν παγωμένα στους -80°C για μετέπειτα ανάλυση σε πλαστικά σωληνάρια των 0.5 ml. Όλες οι αναλύσεις γίνονταν χωρίς να είναι γνωστό ούτε το όνομα του ασθενούς ούτε η ημέρα της συλλογής του δείγματος.

### ***Ποσοτικός προσδιορισμός πρωτεϊνών οξείας φάσης***

Η πρωτεΐνη οξείας φάσης που προσδιορίστηκε στη μελέτη μας ήταν η CRP που μετρήθηκε με νεφελομετρική τεχνική (BN 100; Medgenix Diagnostics, Fleurius, Belgium).

### ***Προσδιορισμός κυτταροκινών***

Ο προσδιορισμός όλων των κυτταροκινών στον ορό των ασθενών της μελέτης μας έγινε με τη μέθοδο ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), χρησιμοποιώντας εμπορικά διαγνωστικά kit Quantikine (R&D Systems, Abingdon, UK).

Η βασική αρχή της μεθόδου ELISA είναι η εξής: Αρχικά η μετρούμενη ουσία ακινητοποιείται, συνδεόμενη μετά από επώαση με άλλη που βρίσκεται ήδη προσροφημένη επί κατάλληλης στερεάς επιφάνειας, με την οποία έχει σχέση αντιγόνου αντισώματος. Σε δεύτερο χρόνο προστίθεται αντίσωμα έναντι της μετρούμενης ουσίας, συνδεδεμένο με ένζυμο και από την αντίδραση υποστρώματος που προστίθεται στη συνέχεια σχηματίζεται έγχρωμο προϊόν. Η χρωματική μεταβολή που προκαλείται μετράται με σπεκτροφωτόμετρο και η οπτική πυκνότητα είναι ανάλογη της ποσότητας της προς μέτρηση κυτταροκίνης. Τα επίπεδα των κυτταροκινών σε φυσιολογικά άτομα είναι πρακτικά μη ανιχνεύσιμα.

### ***Προσδιορισμός δραστηριότητας παραγόντων πήξης***

Η δραστηριότητα (activity) της Αντιθρομβίνης III, Πρωτεΐνης C και Πλασμινογόνου μετρήθηκε στο πλάσμα μέσω χρωμογονικής μεθόδου προσδιορισμού

(Dade-Behring· φυσιολογικές τιμές: 80-120%, 70-130% και 70-130%, αντίστοιχα). Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας των παραγόντων πήξης FV, FVII, FVIII, FIX, FvWillebrand, FX έγινε με τη μέθοδο της micro-ELISA (Dade-Behring). Ο προσδιορισμός του Ινωδογόνου έγινε με μία τροποποίηση της κλασικής μεθόδου πήξης του Clauss (Dade-Behring). Τα Dds μετρήθηκαν με ανοσοθολοσιμετρική μέθοδο [Immuno-turbidimetric assay (Diagnostica Stago, France)· φυσιολογική τιμή: <0.30 µg/ml].

### **Στατιστική ανάλυση**

Οι τιμές των διαφόρων ποσοτικών μεταβλητών εκφράστηκαν με την διάμεση τιμή (median) και το εύρος τιμών (range) λόγω μη ύπαρξης κανονικής κατανομής των τιμών (η εκτίμηση έγινε με την δοκιμασία καλής προσαρμογής Kolmogorov–Smirnov). Επομένως χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες. Οι διαφορές μεταξύ πολλαπλών ομάδων εκτιμήθηκαν με Kruskal Wallis analysis of Variance by ranks ενώ οι μεταξύ δύο ομάδων συγκρίσεις έγιναν με τη δοκιμασία Mann-Whitney (Mann–Whitney U test). Διαφορές σε ποιοτικές μεταβλητές εκτιμήθηκαν με την χρήση του Yates corrected Chi Square test. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν διαφορές με  $p$  value<0.05. Η αξιολόγηση της προβλεπτικής αξίας των διαφόρων μεταβλητών έγινε με την δημιουργία καμπυλών ROC (Receiver Operating Characteristic). Επιφάνειες κάτω από την καμπύλη ROC (Area Under the ROC, AUROC) θεωρήθηκαν πτωχές όταν ήταν 0.6-0.7, επαρκείς 0.7-0.8, καλές 0.8-0.9, και εξαιρετικές όταν ήταν  $\geq 0.9$  (196b). Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με το λογισμικό SPSS Statistics έκδοση 17.0.

### **Αποτελέσματα**

#### **Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ**

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν προοπτικά 102 ασθενείς: 26 ασθενείς με τραύμα ή εγχείρηση που δεν πληρούσαν τουλάχιστον δύο από τα κριτήρια του SIRS, 17 ασθενείς με SIRS (6 με πολλαπλό τραύμα, 4 με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, 3 με ARDS, 2 με καρδιογενή καταπληξία και 2 με αιμορραγική καταπληξία), 14 ασθενείς με σήψη (11 με πνευμονία και 3 με άλλη εστία λοίμωξης), 17 ασθενείς με σοβαρή

σήψη (13 με πνευμονία, 2 με ενδοκοιλιακή λοίμωξη και 2 με άλλη εστία λοίμωξης) και 28 ασθενείς με σηπτική καταπληξία (17 με πνευμονία, 8 με ενδοκοιλιακή λοίμωξη και 3 με άλλη εστία λοίμωξης). Εξηνταδύο (61%) ασθενείς ήταν άνδρες. Τα δημογραφικά, κλινικά και συνήθη εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ παρουσιάζονται στον Πίνακα Β3. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία ήταν πιο βαρεια από τους ασθενείς των άλλων ομάδων. Πράγματι οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία είχαν μεγαλύτερα APACHE και SOFA scores, LIS, ποσοστό MODS, γαλακτικό, κρεατινίνη και χολερυθρίνη, καθώς και μικρότερο λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και αριθμό αιμοπεταλίων. Οι λοιμώξεις ήταν μικροβιολογικά αποδεδειγμένες σε 50 από τους 59 ασθενείς με λοίμωξη (85%), από τις οποίες 43 (86%) οφείλονταν σε Gram-αρνητικό μικρόβιο, 3 (6%) σε Gram-θετικό μικρόβιο και 4 (8%) ήταν μικτές λοιμώξεις.

### **Μετρήσεις συστήματος πήξης, κυτταροκινών και δεικτών φλεγμονής κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ**

Οι μετρήσεις που αφορούν το σύστημα της πήξης, τις κυτταροκίνες και τους δείκτες φλεγμονής παρουσιάζονται στον Πίνακα Β4. Στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία ο PT και τα Dds ήταν υψηλότερα σχετικά με τους ασθενείς με τραύμα/εγχείρηση και SIRS, ενώ τα Dds ήταν υψηλότερα και σχετικά με τους ασθενείς με ανεπίπλεκτη σήψη.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης παρατηρήθηκαν στη δραστηριότητα των παραγόντων της πήξης FVII, vWF, FX και FV. Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία ο FVII είχε την μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες τέσσαρις ομάδες, ο FV είχε την μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες ομάδες πλην αυτής με τραύμα/εγχείρηση, ενώ ο vWF είχε μεγαλύτερη δραστηριότητα συγκρινόμενος με τις ομάδες με SIRS και σήψη. Στους ασθενείς με τραύμα/εγχείρηση ο FX είχε την μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες τέσσαρις ομάδες. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης παρατηρήθηκαν επίσης στη δραστηριότητα των παραγόντων αναστολής της πήξης (ATIII, PrC). Στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία η ATIII είχε μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες τρεις ομάδες, ενώ στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία η PrC είχε την μικρότερη δραστηριότητα σχετικά με τις υπόλοιπες τέσσαρις ομάδες.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ασθενών της μελέτης παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των κυτταροκινών TNF-a και IL-1b, των δεικτών φλεγμονής CRP και PCT, καθώς και της ορμόνης TPO. Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία τα επίπεδα των TNF-a, IL-1b, CRP, PCT και TPO ήταν υψηλότερα αυτών των άλλων ομάδων πλὴν της ομάδας με σοβαρή σήψη. Επίσης στους ασθενείς με σοβαρή σήψη τα επίπεδα των CRP, PCT και TPO ήταν υψηλότερα των επιπέδων των ασθενών με τραύμα/εγχείρηση και SIRS, ενώ τα επίπεδα των PCT και TPO ήταν υψηλότερα και αυτών των ασθενών με σήψη.

#### **Προβλεπτική αξία, ως προς την επιδείνωση ή βελτίωση των ασθενών, των διαφόρων παραγόντων που μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ**

Συγκρίσεις των τιμών των διαφόρων μετρήσεων μεταξύ ασθενών που επιδεινώθηκαν ή βελτιώθηκαν στις πέντε ομάδες ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στους Πίνακες Β5-Β9. Στον Πίνακα Β10 παρουσιάζεται η προβλεπτική αξία των διαφόρων μετρήσεων ως προς την πρόσκαιρη κλινική επιδείνωση ή βελτίωση των ασθενών κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ μέσω της AUROC (95% διάστημα αξιοπιστίας) αυτών των μετρήσεων που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις κατά ομάδα ασθενών συγκρίσεις των Πινάκων Β5-Β9. Στην Εικόνα 1 αναδεικνύονται τρεις αντιπροσωπευτικές καμπύλες ROC, μία για κάθε σηπτική ομάδα (σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτικό σοκ).

#### ***Κλινικοεργαστηριακοί παράγοντες***

Ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν σε όλες τις ομάδες ασθενών πλὴν αυτής με σήψη. Η προβλεπτική αξία του λόγου PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ήταν πτωχή στις ομάδες των ασθενών με τραύμα/εγχείρηση και SIRS, ενώ ήταν εξαιρετική για την ομάδα με σοβαρή σήψη και επαρκής για την ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία. Το APACHE, SOFA και LIS ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν και στις τρεις ομάδες των σηπτικών ασθενών. Η προβλεπτική αξία και των τριών αυτών score ήταν επαρκής ή καλή. Το ποσοστό του MODS ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία όπου η προβλεπτική του αξία ήταν εξαιρετική. Η ηλικία ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν

σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη με πτωχή ωστόσο προβλεπτική αξία.

Από τις συνήθειες εργαστηριακές παραμέτρους, μονάχα το γαλακτικό οξύ του αίματος ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία όπου η προβλεπτική του αξία ήταν καλή.

### ***Σύστημα πήξης, κυτταροκίνες και δείκτες φλεγμονής***

Ο PT και τα Dds ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με τραύμα/εγχείρηση όπου η προβλεπτική τους αξία ήταν επαρκής. Από τους παράγοντες της πήξης, η δραστηριότητα των FVII και FIX ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία με επαρκή και πτωχή προβλεπτική αξία, αντίστοιχα. Από τους άλλους παράγοντες της πήξης, μονάχα ο FVIII ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα με τραύμα/εγχείρηση με πτωχή ωστόσο προβλεπτική αξία. Από τους παράγοντες αναστολής της πήξης, η δραστηριότητα της ATIII ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία. Επίσης η δραστηριότητα της PtC ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία με επαρκή προβλεπτική αξία.

Από τις κυτταροκίνες, τα επίπεδα του TNF-a ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με τραύμα/εγχείρηση και σήψη με επαρκή και πτωχή προβλεπτική αξία, αντίστοιχα. Τα επίπεδα των IL-1b και IL-10 ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία.

Από τους δείκτες φλεγμονής, τα επίπεδα των CRP και PCT ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που

βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία. Τα επίπεδα της ορμόνης TPO ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα με σοβαρή σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία.

## Συζήτηση

Με σκοπό τη διερεύνηση τυχόν διαταραχών στο σύστημα της πήξης του αίματος και της ανοσιακής και φλεγμονώδους απάντησης που θα μπορούσαν να προβλέψουν την πρόσκαιρη κλινική επιδείνωση ή βελτίωση των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ με λοίμωξης και σήψη, στην ερευνητική αυτή μελέτη συμπεριλάβαμε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ με έντονη υποψία λοίμωξης και τους αξιολογήσαμε στην εισαγωγή μετρώντας παράγοντες από όλα τα υποσυστήματα της πήξης (αιμοπετάλια, παράγοντες πήξης, αναστολείς πήξης, παράγοντες ινωδόλυσης) καθώς και τα επίπεδα κυτταροκινών και παραγόντων φλεγμονής και στη συνέχεια αξιολογήσαμε καθημερινά κλινικά τους ασθενείς μέχρι την έξοδό τους από τη ΜΕΘ ή τον θάνατο. Η κατάταξη των ασθενών σε μία από τις ομάδες της μελέτης (σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτική καταπληξία, SIRS χωρίς λοίμωξη) έγινε τις επόμενες ημέρες από την εισαγωγή των ασθενών, όταν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών, βακτηριολογικών και απεικονιστικών εξετάσεων είχαν ολοκληρωθεί. Συμπεριλήφθηκε επίσης μια ομάδα ασθενών με τραύμα ή εγχείρηση χωρίς υποψία λοίμωξης ή SIRS για σύγκριση.

Τα κύρια ευρήματά μας ήταν τα εξής: 1) Από τους παράγοντες της πήξης, ελάχιστοι είχαν προβλεπτική αξία. Συγκεκριμένα, η δραστηριότητα των FVII και FIX ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία με επαρκή (AUROC 0,72) και πτωχή (AUROC 0,67) προβλεπτική αξία, αντίστοιχα. 2) Από τους παράγοντες αναστολής της πήξης, αμφότερες οι ATIII και PrC είχαν αξιόλογη προβλεπτική αξία. Συγκεκριμένα, η δραστηριότητα της ATIII ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROC 0,74). Επίσης η δραστηριότητα της PrC ήταν σημαντικά μικρότερη στους

ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,75 και 0,78, αντίστοιχα). 3) Τα επίπεδα των κυτταροκινών είχαν αξιόλογη προβλεπτική αξία κυρίως στην ομάδα ασθενών με σήψη. Πράγματι, τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στην ομάδα ασθενών με σήψη με πτωχή προβλεπτική αξία (AUROC 0,66). Τα επίπεδα των IL-1b και IL-10 ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,71 και 0,72, αντίστοιχα). 4) Τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής CRP και PCT καθώς και της ορμόνης TPO είχαν προβλεπτική αξία μόνο στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη. Πράγματι, τα επίπεδα και των τριών αυτών πρωτεϊνών ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στους ασθενείς με σοβαρή σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,73-0,75). 5) Από τις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους, μονάχα το γαλακτικό οξύ του αίματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία όπου η προβλεπτική του αξία ήταν καλή (AUROC 0,87). 6) Τα διάφορα κλινικοεργαστηριακά scores και μετρήσεις είχαν σημαντικότερη προβλεπτική αξία σχεδόν σε όλες τις ομάδες των σηπτικών ασθενών. Συγκεκριμένα, το APACHE, SOFA και LIS ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν και στις τρεις ομάδες των σηπτικών ασθενών με επαρκή έως καλή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,72-0,84), ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία με εξαιρετική (AUROC 0,90) και επαρκή (AUROC 0,79) προβλεπτική αξία, αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό του MODS ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία όπου η προβλεπτική του αξία ήταν εξαιρετική (AUROC 0,91).

## **Βασικές κλινικοεργαστηριακές παράμετροι και scores**

### ***SOFA score***

Ο δείκτης αξιολόγησης SOFA είναι μία απλή αλλά αποτελεσματική μέθοδος για να περιγραφεί η δυσλειτουργία - ανεπάρκεια οργάνων στους βαρέως πάσχοντες. Αρχικά σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει - περιγράψει και όχι για να προβλέψει το προσδόκιμο επιβίωσης των βαρέως πασχόντων (198). Περιλαμβάνει την αξιολόγηση 6 συστημάτων με ένα score από 0-4 για κάθε όργανο. Συστηματική και επαναλαμβανόμενη βαθμολόγηση βοηθά στην καλύτερη παρακολούθηση και κατανόηση της κλινικής εικόνας των ασθενών (198). Δεν έχει εφαρμογή μόνο στους σηπτικούς ασθενείς αλλά σε όλους τους βαρέως πάσχοντες. Η European-North American Study of Severity System database έδειξε ικανοποιητική συσχέτιση του SOFA score με την επιβίωση (198, 199).

Σε μελέτη των Vincent et al. συγκεντρώθηκαν στοιχεία από 1449 βαρέως πάσχοντες σε 40 ΜΕΘ και φάνηκε ότι το SOFA score σχετίζεται ικανοποιητικά με το προσδόκιμο επιβίωσης. Η αναπνευστική ανεπάρκεια εμφανιζόταν συχνότερα από τις υπόλοιπες δυσλειτουργίες οργάνων και ήταν ως παράμετρος πολύ ευαίσθητη. Έτσι οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια είχαν σε συντομότερο διάστημα υψηλότερο SOFA score από τους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Αυτό αποδόθηκε στο ότι η αύξηση της χολερυθρίνης θέλει χρόνο και ενδεχομένως γι αυτό η ηπατική ανεπάρκεια να αναγνωρίζεται αργότερα. Στην ανεπάρκεια (SOFA score 3 ή 4) δύο οργάνων, η ύπαρξη αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ένα από τα δύο συστήματα που πάσχουν συσχετίστηκε με μικρότερη θνητότητα συγκριτικά με άλλους συνδιασμούς δυσλειτουργίας οργάνων (196). Σε άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η μέση και υψηλότερη τιμή του SOFA score ως προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης. Ανεξάρτητα από την αρχική τιμή, αύξηση του SOFA score τις πρώτες 48 ώρες μετά την είσοδο των ασθενών στην ΜΕΘ είναι προβλεπτικός δείκτης θνητότητας κατά τουλάχιστον 50% (198).

Στη μελέτη μας κατά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ, όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία ήταν πιο βαρεία από τους ασθενείς των άλλων ομάδων και είχαν μεγαλύτερο SOFA score (Πίνακας Β3). Επίσης το SOFA score είχε σημαντικότερη προβλεπτική αξία σε όλες τις ομάδες των σηπτικών ασθενών. Πράγματι, το SOFA ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν και στις τρεις ομάδες των σηπτικών ασθενών με επαρκή έως καλή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,72-0,82) (Πίνακας Β10).



### ***APACHE II score***

Το APACHE II score χρησιμοποιείται ευρέως στις ΜΕΘ ως σύστημα βαθμονόμησης – αξιολόγησης της βαρύτητας των ασθενών. Σε παλαιότερη μελέτη που αφορούσε ασθενείς με σηπτική καταπληξία φάνηκε ότι μόνο το APACHE II score μπορεί να προβλέψει το προσδόκιμο επιβίωσης στην έναρξη του σοκ συγκρινομένο με άλλα συστήματα αξιολόγησης όπως MODS και acute organ system failure score (199). Σε άλλη μελέτη που συνέκρινε τις αρχικές τιμές του APACHE II ασθενών κατά την είσοδό τους στην ΜΕΘ με τις χειρότερες τιμές του πρώτου 24ωρου, έδειξε πως τα δύο score σε βαρέως πάσχοντες μη τραυματίες δεν διαφέρουν στην προβλεπτική τους ικανότητα (200). Σε ασθενείς με πνευμονία του αναπνευστήρα, το APACHE II φάνηκε να είναι το πλέον αξιόπιστο εργαλείο για την πρόβλεψη της θνητότητας συγκρινόμενο με άλλα προτεινόμενα score (201). Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη (202), η ικανότητα του APACHE II να προβλέπει την ενδονοσοκομειακή θνητότητα βαρέως πασχόντων ασθενών φθίνει με την πάροδο των ετών, με αποτέλεσμα οι συγγραφείς να προτείνουν πιθανή ανανέωση κάποιων παραμέτρων του. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι παραμένει χρήσιμο στο να διαχωρίζει τους ασθενείς βάσει της βαρύτητάς τους, με υψηλές τιμές να σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα (203).

Στη μελέτη μας κατά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ, όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία ήταν πιο βαρεια από τους ασθενείς των άλλων ομάδων και είχαν μεγαλύτερο APACHE II score (Πίνακας Β3). Επίσης το APACHE II score είχε σημαντικότερη προβλεπτική αξία σε όλες τις ομάδες των σηπτικών ασθενών. Πράγματι, το APACHE II ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν και στις τρεις ομάδες των σηπτικών ασθενών με επαρκή έως καλή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,76-0,84) (Πίνακας Β10).

### ***Λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και Lung Injury Score***

Τόσο ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> όσο και οι τιμές του LIS κατά την εισαγωγή των ασθενών στην ΜΕΘ, σύμφωνα με τους Bhadade et al (205), μπορούν να προβλέψουν το προσδόκιμο και την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Σε αυτήν την μελέτη ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ συγκρινόμενος με το LIS. Το LIS έχει χρησιμοποιηθεί και ως

προγνωστικός δείκτης θνητότητας, με υψηλότερες τιμές να συνδέονται με σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια και αυξημένη θνητότητα (206, 207).

Στη μελέτη μας κατά την είσοδο στη ΜΕΘ οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία είχαν σοβαρότερου βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια από τους ασθενείς των άλλων ομάδων (μεγαλύτερο LIS και μικρότερο λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) πλὴν αυτών της ομάδας με σοβαρή σήψη (Πίνακας Β3). Επίσης το LIS είχε σημαντικότερη προβλεπτική αξία σε όλες τις ομάδες των σηπτικών ασθενών. Πράγματι, το LIS ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν και στις τρεις ομάδες των σηπτικών ασθενών με επαρκή έως καλή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,78-0,82). Περαιτέρω ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> είχε πτωχή προβλεπτική αξία για τις ομάδες ασθενών με τραύμα/εγχείρηση και SIRS, ενώ είχε σημαντικότερη προβλεπτική αξία στις ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία. Πράγματι ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία με εξαιρετική (AUROC 0,90) και επαρκή (AUROC 0,79) προβλεπτική αξία, αντίστοιχα (Πίνακας Β10).

### **Γαλακτικό Οξύ**

Η σχέση αυξημένων επιπέδων γαλακτικού οξέως στο αίμα και ιστικής υποξίας έχει επισημανθεί ήδη από το 1927 σε ασθενείς με καταπληξία (207). Αρκετές πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι τιμές γαλακτικού αυξάνουν στην ιστική υποξία (208). Αυξημένα επίπεδα γαλακτικού είναι αρκετά για την διάγνωση καταπληξίας, ανεξάρτητα της ύπαρξης ή μη υπότασης (209). Τα επίπεδα γαλακτικού είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης επιβίωσης ή θανάτου σε ασθενείς με τραύμα και σήψη (210). Σήψη με επίπεδα γαλακτικού  $\geq 4$  mmol/L σχετίζονται με υψηλή θνητότητα και είναι ένδειξη έναρξης θεραπευτικών πρωτοκόλων (211). Οι Meregelli et al (212) έδειξαν ότι σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με παρόμοιες αιμοδυναμικές παραμέτρους, τα επίπεδα γαλακτικού στον ορό τις πρώτες 12 ώρες από την είσοδό τους στην ΜΕΘ είναι εκείνα που θα προβλέψουν την επιβίωση. Οι μεταβολές του γαλακτικού στον χρόνο μπορούν να αποτελέσουν προβλεπτικό δείκτη επιβίωσης και να δείξουν την ανταπόκριση στην θεραπευτική αγωγή. Ο Vincent et al περιέγραψαν τις μεταβολές επιπέδων γαλακτικού στον χρόνο μετά από ανάνηψη σε ασθενείς με κυκλοφορική καταπληξία (213). Από τους ασθενείς αυτούς εκείνοι που κατέληξαν δεν παρουσίασαν μείωση στα αρχικά επίπεδα γαλακτικού μετά από την ανάνηψη

(213). Άλλοι συγγραφείς, μελετώντας αποκλειστικά πολυτραυματίες έδειξαν πως η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, δηλαδή της καρδιακής παροχής, καθώς και της κατανάλωσης και προσφοράς οξυγόνου, δεν αποτελούν προβλεπτικούς δείκτες επιβίωσης, αντίθετα η βελτίωση των επιπέδων γαλακτικού στον ορό είναι προγνωστικός δείκτης επιβίωσης (214).

Στην παρούσα μελέτη κατά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία είχαν υψηλότερα επίπεδα γαλακτικού οξέος του αίματος από τους ασθενείς των άλλων ομάδων (Πίνακας Β3) και από τις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους μονάχα το γαλακτικό οξύ ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία όπου η προβλεπτική του αξία ήταν καλή (AUROC 0,87) (Πίνακας Β10).

### **Πηκτολογικές παράμετροι**

Οι διαταραχές πήκτικότητας σχετίζονται άρρηκτα με την διαδικασία της σήψης. Χαρακτηριστικά, η ινωδόλυση περιλαμβάνει ένα πολύπλοκο σύστημα μηχανισμών ενεργοποίησης και αναστολής που κατά την σήψη επηρεάζεται έτσι ώστε το τελικό αποτέλεσμα είναι η μειωμένη ινωδόλυση, η εναπόθεση μικροθρόμβων στα αγγεία και η πολυοργανική ανεπάρκεια (215).

### ***Αιμοπετάλια***

Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαίνοντα ρόλο στην φυσιολογική δημιουργία θρόμβου-αιμόστασης. Μετά την ενεργοποίησή τους αλλάζουν σχήμα ώστε να αυξάνουν την δυνατότητά τους για συγκόλληση μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης στην επιφάνειά τους (216). Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν διάφορες πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένων οξειδωτικών παραγόντων, παραγόντων ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, πρωτεΐνες συμπληρώματος, κυτταροκίνες και ένζυμα τα οποία διαμορφώνουν την δράση τους αλλά παράλληλα επηρεάζουν και την δράση των κυττάρων στα οποία επικολλούνται (ενδοθήλιο-ουδετερόφιλα) (216). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει όμως και δυνητικά επιζήμια αποτελέσματα. Η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων στην περιοχή της φλεγμονής ενδεχομένως να ευθύνεται για διαταραχές στην μικροκυκλοφορία συμμετέχοντας με αυτόν τον τρόπο στην δυσλειτουργία και ανεπάρκεια οργάνων

ασθενών με σήψη (217, 218). Βέβαια ο πρωταρχικός τους ρόλος είναι να ενεργοποιήσουν τους αμυντικούς μηχανισμούς που θα συμβάλλουν στην epούλωση στην περιοχή της βλάβης και στο αγγειακό remodeling (218, 219).

Οξεία μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων εμφανίζεται στην πρόιμη φάση πολλών νοσημάτων. Οφείλεται σε διάφορες αιτίες όπως μειωμένη παραγωγή, αυξημένο ρυθμό κατανάλωσης ή παθολογικό κατακερματισμό αυτών (220). Η μειωμένη σύνθεσή τους μπορεί να οφείλεται σε καταστολή του μυελού από λοιμώδεις παράγοντες, τοξικές ουσίες-φάρμακα ή μεσολαβητές φλεγμονής. Η αυξημένη καταστροφή τους συχνά είναι παρενέργεια φαρμακευτικών ουσιών όπως π.χ. της ηπαρίνης η οποία μπορεί μέσω ανοσοδιέγερσης να μειώσει τον χρόνο ημίσειας ζωής των αιμοπεταλίων (221). Τραυματίες ή μετεγχειρητικοί ασθενείς χάνουν κυκλοφορούντα αιμοπετάλια εμφανίζοντας με αυτό τον τρόπο θρομβοπενία σε σοβαρές περιπτώσεις. Ειδικά οι ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση παρουσιάζουν διαταραχές στην λειτουργία των αιμοπεταλίων μετά από τη εξωσωματική κυκλοφορία στην οποία υποβάλλονται (222). Παρόλο που η θρομβοπενία σε μία ΜΕΘ έχει συσχετισθεί με χειρότερο προσδόκιμο επιβίωσης, εντούτοις η ακριβής συσχέτιση της μεταβολής του αριθμού των αιμοπεταλίων μέσα στον χρόνο με τον δείκτη θνητότητας δεν έχει σαφώς προσδιορισθεί (222). Οι Akca et al (222) έδειξαν αλλαγές του αριθμού των αιμοπεταλίων στους βαρέως πάσχοντες με δικόρυφο πρότυπο το οποίο διαφέρει σε αυτούς που επιβίωσαν από αυτούς που κατέληξαν. Η όψιμη θρομβοπενία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με την πρόιμη. Η θρομβοπενία ήταν πιο συχνή την 4<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας από την 14<sup>η</sup>, αλλά ο δείκτης θνητότητας ήταν υψηλότερος στους όψιμα θρομβοπενικούς ασθενείς. Σε θρομβοπενικούς ασθενείς η αύξηση στον αριθμό των αιμοπεταλίων εμφανίζεται σε αυτούς εκ των ασθενών που επιβίωσαν αλλά δεν παρατηρείται σε εκείνους που κατέληξαν (222). Στην μελέτη αυτή οι μεμονωμένες μετρήσεις αιμοπεταλίων δεν είχαν ιδιαίτερη αξία στο να προβλέπουν το προσδόκιμο, οι αλλαγές όμως του αριθμού τους μέσα στον χρόνο συσχετίζονται με το προσδόκιμο των ασθενών (222).

Η θρομβοπενία είναι συχνό φαινόμενο στους βαρέως πάσχοντες και σε αρκετές μελέτες έχει συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση (219). Οι ασθενείς με ARDS έχουν μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων λόγω της παγίδευσης τους στους πνεύμονες (223), ενώ οι ασθενείς με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη εμφανίζουν μεγάλη κατανάλωση αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης από τους μικροθρόμβους στο αγγειακό δίκτυο διαφόρων οργάνων (223). Η θρομβοπενία των ασθενών που

εισάγονται στην ΜΕΘ είναι πτωχός προγνωστικός δείκτης (224) και σχετίζεται με μεγαλύτερη παραμονή στην ΜΕΘ (219). Οι Akca et al (222) επίσης αναφέρουν ότι η θρομβοπενία σε σηπτικούς ασθενείς έχει σχετικό δείκτη θνητότητας 1.66 ενώ οι Brun-Buisson et al. βρήκαν σχετικό κίνδυνο 1.5 σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων <50.000/ml (224). Παρόμοιες διαφασικές μεταβολές στον αριθμό των αιμοπεταλίων έχουν αναφερθεί σε μετεγχειρητικούς ασθενείς (225) και εμφραγματίες (226) καθώς και σε υγιείς δότες μετά από πλασμαφαίρεση και ενδεχομένως αυτό να αποτελεί μια φυσιολογική αντίδραση στο stress (227). Ο Smith-Erichsen δείχνει αυτή την δικόρυφη κατανομή σε μικρή μελέτη 18 χειρουργικών ασθενών με σοβαρή σήψη από τους οποίους απεβίωσαν οι 9. Οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν εμμένουσα θρομβοπενία ενώ η επιβίωση συσχετίστηκε με τον βαθμό θρομβοπενίας σε διάστημα δύο εβδομάδων (228). Σε άλλη εργασία, μεγάλος αριθμός ασθενών ΜΕΘ μελετήθηκε σε μια περίοδο συνολικά 7 ετών και δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά την εισαγωγή με την επιβίωση (228a). Φάνηκε όμως πως οι ασθενείς που δεν επιβίωσαν είχαν μικρότερη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μεταξύ των ημερών 2 και 10 από εκείνους που επιβίωσαν (228a).

Στην παρούσα μελέτη, κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία είχαν μικρότερο αριθμό αιμοπεταλίων από αυτούς όλων των άλλων ομάδων και οι ασθενείς με σοβαρή σήψη είχαν μικρότερο αριθμό αιμοπεταλίων από αυτούς με SIRS και σήψη (Πίνακας Β3). Η προβλεπτική όμως αξία του αριθμού των αιμοπεταλίων ως προς την επιδείνωση ή βελτίωση των ασθενών των διαφόρων ομάδων της μελέτης ήταν μηδενική καθότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις κατά ομάδα ασθενών συγκρίσεις των Πινάκων Β5-Β9.

### ***Χρόνος Προθρομβίνης (PT)***

Η προβλεπτική αξία του PT δεν έχει ακόμα αξιολογηθεί σε καμία μελέτη, εκτός βέβαια από το ότι συχνά ο PT είναι παρατεταμένος σε σηπτικούς ασθενείς (228). Στην μελέτη των Dhainaut et al. οι μεταβολές του PT στον χρόνο από μόνες τους ήταν σχεδόν εξίσου ικανές να προβλέψουν την θνητότητα στις 28 ημέρες σε σχέση με συνδιασμένη αξιολόγηση των Dds και ΑΤΠΙ, αλλά υπολείπονταν στην πρόγνωση της πολυοργανικής ανεπάρκειας (228a).

Στη μελέτη μας, στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία ο PT ήταν υψηλότερος σχετικά με τους ασθενείς με τραύμα/εγχείρηση και SIRS (Πίνακας B4). Η προβλεπτική όμως αξία του PT ως προς την επιδείνωση ή βελτίωση των ασθενών ήταν υπαρκτή μόνο στην ομάδα των ασθενών με τραύμα/εγχείρηση (AUROC 0,75) (Πίνακας B10).

### ***Αντιθρομβίνη III***

Η δραστηριότητα του αναστολέα της πήξης ATIII είναι συνήθως χαμηλή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η μείωση της δραστηριότητας της ATIII καθώς και αυτή του άλλου αναστολέα της πήξης της PrC προκαλείται από τη συνδυασμένη δράση διάφορων διεργασιών, όπως είναι: α) η υπερκατανάλωσή τους λόγω αυξημένης παραγωγής θρομβίνης, β) η αποδόμησή τους από τις ελαστάσεις του πλάσματος, οι οποίες απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και γ) η ανεπαρκής σύνθεσή τους. Η θρομβίνη παράγεται και ανταγωνίζεται την ATIII, με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα της ATIII στο αίμα των περισσοτέρων ασθενών με βαριά λοίμωξη (40-46). Μαζί με την υπερκατανάλωση παρατηρείται επίσης και καταστροφή της ATIII από τις πρωτεάσες των λευκοκυττάρων (45-47). Γενικά, η ηπατική ανεπάρκεια που μπορεί να εμφανίζουν ασθενείς με σήψη επηρεάζει τον πηκτικό μηχανισμό μέσω της μείωσης της σύνθεσης των πρωτεϊνών πήξης (συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων της πήξης) και μέσω της μείωσης της κάθαρσης των ενεργοποιημένων παραγόντων και συμπλεγμάτων ενζύμων-αναστολέων.

Στη παρούσα μελέτη, κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ η ATIII είχε μικρότερη δραστηριότητα στους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία σχετικά με τις υπόλοιπες τρεις ομάδες (Πίνακας B4). Επίσης η δραστηριότητα της ATIII ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη (Πίνακας B8) με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROC 0,74) (Πίνακας B10, Εικόνα 1).

### ***Πρωτεΐνη C***

Η μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη ενεργοποιείται από τον tissue type plasminogen activator (t-PA) και τον urokinase-like plasminogen activator (uPA). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι η κύρια πηγή t-PA αλλά ο t-PA μπορεί να απομονωθεί και σε άλλους ιστούς (229). Η ινωδολυτική διαδικασία έχει δύο επίπεδα:

αρχικά οι ενεργοποιητές αυτοί μπορούν να ανασταλούν από τον plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) που παράγεται από το ενδοθήλιο και σχηματίζει μαζί τους συμπλέγματα έτσι ώστε να μην μπορούν να ενεργοποιήσουν το πλασμινογόνο (229, 230). Η δράση του PAI-1 αναστέλλεται επίσης από την ενεργοποιημένη PrC που δεσμεύει και αδρανοποιεί τον PAI-1, αυξάνοντας έτσι την ινωδόλυση. Στους περισσότερους ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία η δραστηριότητα της PrC μειώνεται και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (231, 232). Οι Bernard et al. έδειξαν μειωμένες τιμές δραστηριότητας της PrC (περίπου κατά 50%) σε ασθενείς με σοβαρή σήψη (233). Η μελέτη PROWESS έδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ανασυνδιασμένης PrC σε ασθενείς με σοβαρή σήψη (26). Στην μελέτη αυτή 1690 ασθενείς με σοβαρή σήψη (μέση τιμή APACHE II score=25) έλαβαν το φάρμακο ή placebo για 96 ώρες και μελετήθηκαν για 28 ημέρες. Σημαντική μείωση σε όλες τις αιτίες θνητότητας βρέθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ανασυνδιασμένη PrC έναντι των ασθενών που έλαβαν placebo (24,7 έναντι 30,8%). Επίσης έδειξαν ότι μεγαλύτερο όφελος είχαν οι ασθενείς με υψηλότερο score βαρύτητας (APACHE II > 25). Η δραστηριότητα της PrC ήταν μειωμένη στο 87% των ασθενών και στις δύο ομάδες με μέση τιμή δραστηριότητας 50%. Επίσης τα επίπεδα των Dds και IL-6 ήταν περισσότερο μειωμένα στους ασθενείς που έλαβαν ενεργοποιημένη PrC συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo (26).

Στην παρούσα μελέτη, κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ η PrC είχε μικρότερη δραστηριότητα στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία σχετικά με τις υπόλοιπες τέσσερις ομάδες (Πίνακας Β4). Επίσης η δραστηριότητα της PrC ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,75 και 0,78, αντίστοιχα) (Πίνακας Β10, Εικόνα 1).

### ***Παράγοντες πήξης FVII και FIX***

Η δραστηριότητα των παραγόντων πήξης προοδευτικά μειώνεται στη σοβαρή σήψη και κυρίως στο σηπτικό σοκ, κυρίως λόγω εξάντλησης των ομοιοστατικών μηχανισμών (232). Στη μελέτη μας, κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ, παρά τις σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων που παρατηρήθηκαν στη δραστηριότητα των παραγόντων της πήξης FVII, vWF, FX και FV (Πίνακας Β4), μονάχα η

δραστηριότητα των FVII και FIX ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία με επαρκή (AUROC 0,72) και πτωχή (AUROC 0,67) προβλεπτική αξία, αντίστοιχα (Πίνακας B10).

### **Κυτταροκίνες**

Οι κυττοκίνες κλασικά θεωρούνται οι μεσολαβητές-κλειδιά στην αντιμετώπιση του ξενιστή σε μια λοίμωξη και τα αυξημένα επίπεδά τους, τόσο στον ορό, όσο και στους ιστούς έχουν συσχετισθεί με την βαρύτητα της φλεγμονώδους αντίδρασης (125, 235-240). Παρόλα αυτά η χρησιμότητα της κάθε μίας από αυτές ως δείκτης πρόγνωσης είναι αμφίβολη (128).

### ***Ιντερλευκίνη 1b, 6 και 10***

Πολλές μελέτες έχουν γίνει για την αξιολόγηση των ιντερλευκινών ως προγνωστικών δεικτών. Στην μελέτη των Bozza et al (235) οι IL-1b και IL-6 φάνηκε να αποτελούν τους καλύτερους προγνωστικούς δείκτες συγκρινόμενες με άλλες κυτταροκίνες και μάλιστα η προγνωστική τους αξία ήταν πολύ καλύτερη από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών βάσει του APACHE II score. Στην συγκεκριμένη μελέτη η IL-6 ήταν πολύ καλός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με σήψη και σηπτική καταπληξία. Σε διάφορες μελέτες έχει φανεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών με σήψη έχουν αυξημένα επίπεδα IL-6 και τα επίπεδα αυτά έχουν συσχετισθεί με την βαρύτητα και το προσδόκιμο επιβίωσης (236). Τα σταθερά αυξημένα επίπεδα IL-6 έχουν συσχετισθεί με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια (237) και θάνατο (238).

Η IL-1b φυσιολογικά δεν ανιχνεύεται στον ορό, αλλά ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με σήψη. Οι McAllister et al (239) ανίχνευσαν IL-1b στον ορό ασθενών που ανέπτυξαν σήψη αφότου μεταγγίσθηκαν με συμπηκνωμένα ερυθρά που είχαν μολυνθεί με Gram- βακτήρια. Οι ασθενείς αυτοί είχαν ανιχνεύσιμη IL-1b που έφτασε στις υψηλότερες τιμές της 4 ώρες μετά και επέστρεψε στο φυσιολογικό σε δύο ασθενείς που επιβίωσαν ενώ παρέμεινε αυξημένη για 22 ώρες στον ασθενή που κατέληξε. Η IL-1b δεν ανιχνεύεται σε όλους τους σηπτικούς ασθενείς αλλά αποτελεί δείκτη βαρύτητας της σήψης (240). Οι Endo et al (125) βρήκαν αυξημένες τιμές IL-1b στον ορό σε μόνο 2 από 40 ασθενείς με σήψη, αλλά σε 15 από 22 ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Τα ευρήματα της μελέτης μας συμφωνούν με αυτά των Endo et



al (125) επειδή τα επίπεδα της IL-1b των ασθενών με σηπτική καταπληξία ήταν σημαντικά μεγαλύτερα αυτών με σήψη κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ (Πίνακας Β4). Οι Goldie et al ανίχνευσαν IL-1b στο πλάσμα 29% από 146 ασθενείς με σήψη αλλά δεν βρέθηκε συσχέτιση με την θνητότητα (128). Συνολικά οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν πως η IL-1b αυξάνεται στον ορό κάποιων ασθενών με σήψη και ότι οι αρχικές συγκεντρώσεις μπορούν να συσχετισθούν με την βαρύτητα αλλά όχι με το προσδόκιμο των ασθενών αυτών.

Η IL-10 περιγράφηκε αρχικά ως αναστολέας της παραγωγής κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Οι Gerard et al (241) έδειξαν ότι χορήγηση IL-10 σε ποντίκια πριν την χορήγηση ενδοτοξίνης προφυλάσσει από τη θνητότητα που προκαλείται από την ενδοτοξίνη και μειώνει την παραγωγή TNF- $\alpha$ , ενώ άλλοι συγγραφείς (242) έδειξαν ότι χορηγώντας σε ποντίκια αντι-IL-10 αντισώματα αυξάνεται η παραγωγή TNF- $\alpha$  και η θνητότητα. Διάφορες άλλες μελέτες έδειξαν ότι η IL-10 ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με σήψη. Οι van Deuren et al (243) βρήκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία σχετικά με σηπτικούς ασθενείς χωρίς καταπληξία. Και άλλοι συγγραφείς (242) αναφέρουν υψηλότερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία σχετικά με ασθενείς με ανεπίπλεκτη σήψη, γεγονός όμως που δεν επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα της δικής μας μελέτης (Πίνακας Β4).

Στη παρούσα εργασία, τα επίπεδα των κυτταροκινών IL-1b και IL-10 είχαν αξιολογηθεί προβλεπτική αξία μόνο στην ομάδα ασθενών με σήψη. Πράγματι, τα επίπεδα των IL-1b και IL-10 ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν μόνο στην ομάδα ασθενών με σήψη με επαρκή προβλεπτική αξία (AUROCs 0,71 και 0,72, αντίστοιχα) (Πίνακας Β10, Εικόνα 1).

### ***Παράγων νέκρωσης όγκων $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )***

Ο TNF- $\alpha$  είναι πρόδρομος μεσολαβητής της φλεγμονής σε μεγάλο αριθμό φλεγμονωδών νοσημάτων, λοιμωδών και μη (243). Ο TNF- $\alpha$  μπορεί να ανιχνευθεί στο ορό πολλών ασθενών με σήψη και οι συγκεντρώσεις του συσχετίζονται τόσο με την βαρύτητα όσο και με την πρόγνωση. Οι Endo et al (125) έδειξαν πως οι συγκεντρώσεις TNF- $\alpha$ , IL-1b και IL-6 στον ορό ασθενών με σηπτική καταπληξία είναι υψηλότερες συγκρινόμενες με εκείνες ασθενών με ανεπίπλεκτη σήψη ή με

καταπληξία από άλλες αιτίες. Τα ευρήματα της μελέτης μας συμφωνούν με αυτά των Endo et al (125) επειδή τα επίπεδα του TNF-a των ασθενών με σηπτική καταπληξία ήταν σημαντικά μεγαλύτερα αυτών με σήψη κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ (Πίνακας Β4). Οι Casey et al (244) έδειξαν ότι οι τιμές TNF-a, Il-1b και Il-6 σε ασθενείς με σήψη μπορεί να ήταν υψηλότερες συγκρινόμενες με εκείνες ασθενών της ΜΕΘ χωρίς σήψη, όμως τα επίπεδα του TNF-a από μόνα τους δεν είχαν καμία προβλεπτική αξία όσον αφορά την θνητότητα. Στην μελέτη αυτή αξίζει να σημειωθεί ότι ο TNF-a ανιχνεύθηκε στον ορό μόνο στο 54% των ασθενών με σήψη. Σε άλλες μελέτες οι αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-a σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με σήψη. Οι Martin et al (245) μέτρησαν επανειλημμένα TNF-a και Il-6 σε 30 ασθενείς με σηπτικό σοκ και έδειξαν ότι οι ασθενείς που δεν επιβίωσαν είχαν σταθερά υψηλότερες τιμές TNF-a συγκρινόμενες με αυτές στους επιζήσαντες. Άλλοι συγγραφείς (237) αναφέρουν πως οι συγκεντρώσεις του TNF-a είναι υψηλότερες σε ασθενείς με σηπτικό σοκ συγκριτικά με σοκ μη σηπτικής αιτιολογίας και ότι οι σταθερά αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-a στον ορό προβλέπουν χειρότερη έκβαση στους ασθενείς με σοκ. Συνολικά φαίνεται πως οι σταθερά αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-a έχουν καλύτερη προβλεπτική αξία όσον αφορά το προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τις μεμονωμένες μετρήσεις.

Στη μελέτη μας τα επίπεδα του TNF-a ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν σχετικά με αυτούς που βελτιώθηκαν στις ομάδες ασθενών με τραύμα/εγχείρηση και σήψη με επαρκή (AUROC 0,76) και πτωχή (AUROC 0,66) προβλεπτική αξία, αντίστοιχα (Πίνακας Β10).

### **Δείκτες φλεγμονής**

Η PCT στο αίμα υγιών ατόμων έχει τιμές <0,1 ng/ml. Σε βακτηριακές καθώς και σε μυκητιασικές λοιμώξεις οι τιμές της PCT ανευρίσκονται αυξημένες σε άλλοτε άλλο βαθμό, εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Έτσι, σε σηπτικούς ασθενείς, τα επίπεδα της PCT μπορεί να αυξηθούν 5.000–10.000 φορές, ενώ τα επίπεδα της καλσιτονίνης παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά όρια (150, 151). Στη σοβαρή σήψη ή στο σηπτικό σοκ τα επίπεδα της PCT του ορού είναι ιδιαίτερος αυξημένα, σε αντίθεση με περιπτώσεις φλεγμονών που δεν οφείλονται σε λοίμωξη, όπου τα επίπεδά της είναι χαμηλά (150, 151). Ένας σημαντικός αριθμός μελετών επιβεβαιώνουν ότι η PCT είναι δείκτης σοβαρών λοιμώξεων και σήψης. Ασθενείς με

επίπεδα PCT  $\leq 0,5$  ng/ml είναι απίθανο να έχουν σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ, ενώ επίπεδα  $>2$  ng/ml απαντώνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για σήψη ή σηπτικό σοκ (152-153). Τα ευρήματα των ανωτέρω μελετών (150-153) συμφωνούν με αυτά της δικής μας εργασίας. Πράγματι, κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, τα επίπεδα της PCT των ασθενών με σηπτική καταπληξία ή σοβαρή σήψη ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα αυτών, τόσο των ασθενών με τραύμα/εγχείρηση ή SIRS, όσο και των ασθενών με ανεπίπλεκτη σήψη (Πίνακας Β4).

Η TPO είναι μια γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη που ρυθμίζει τον αριθμό των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων μέσω διέγερσης της ανάπτυξης και ωρίμανσης των μεγακαρυοκυττάρων (154). Συμμετέχει επίσης στα τελευταία στάδια της ερυθροποίησης και επάγει τον πολλαπλασιασμό των CD34+ προγονικών κυττάρων (155). Παράγεται κυρίως στο ήπαρ και δευτερευόντως στον νεφρό από μη αιμοποιητικά κύτταρα, ενώ μικρού βαθμού συμμετοχή στην παραγωγή της έχουν και τα κύτταρα του στρώματος του μυελού. Σε μελέτες σε σηπτικούς ασθενείς με ή χωρίς διάχυτη ενδαγγειακή πήξη έχουν ανιχνευθεί αυξημένα επίπεδα TPO, τα οποία είτε σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων, είτε δεν σχετίζονται καθόλου με αυτά, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς της TPO εμπλέκονται και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (156). Η συσχέτιση των επιπέδων TPO με την βαρύτητα της σήψης έχει ήδη βρεθεί (156) και τα ευρήματα της μελέτης αυτής (156) συμφωνούν με αυτά της παρούσης εργασίας, καθότι, κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, τα επίπεδα της TPO των ασθενών με σηπτική καταπληξία ή σοβαρή σήψη ήταν σημαντικά υψηλότερα αυτών, τόσο των ασθενών με τραύμα/εγχείρηση ή SIRS, όσο και των ασθενών με ανεπίπλεκτη σήψη (Πίνακας Β4).

Περαιτέρω, στη παρούσα μελέτη τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής CRP και PCT καθώς και της ορμόνης TPO κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ είχαν προβλεπτική αξία ως προς τη βελτίωση ή επιδείνωση της κλινικής εικόνας μόνο στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη (AUROCs 0,73-0,75) (Πίνακας Β10).

## **Συμπεράσματα**

Κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ με λοίμωξη ποικίλης βαρύτητας, από τους παράγοντες της πήξης μόνο οι FVII και FIX και από τους παράγοντες

αναστολής της πήξης αμφότερες οι ATIII και PtC είχαν προβλεπτική αξία ως προς τη πρόσκαιρη βελτίωση ή επιδείνωση της κλινικής εικόνας των ασθενών με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία. Τα επίπεδα των κυτταροκινών είχαν προβλεπτική αξία μόνο στην ομάδα ασθενών με ανεπίπλεκτη σήψη, τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής CRP και PCT καθώς και της ορμόνης TPO είχαν προβλεπτική αξία μόνο στην ομάδα ασθενών με σοβαρή σήψη, ενώ το γαλακτικό οξύ είχε προβλεπτική αξία μόνο στην ομάδα ασθενών με σηπτική καταπληξία. Αντίθετα, τα διάφορα κλινικοεργαστηριακά scores και μετρήσεις (APACHE, SOFA, LIS και PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) είχαν προβλεπτική αξία σχεδόν σε όλες τις ομάδες των σηπτικών ασθενών.

## ΠΙΝΑΚΕΣ

<b>Πίνακας Β1.</b> Φυσιολογικές τιμές και συντομογραφίες παραμέτρων		
<b>Μεταβλητή</b>	<b>Συντομογραφία</b>	<b>Φυσιολογικές τιμές</b>
Ηλικία	Age	
Apache II Score	APACHE II	
Sofa Score	SOFA	4-24 (εύρος τιμών)
Lung Injury Score	LIS	<i>Βλέπε Πίνακα Β2</i>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		<400 mmHg παθολογικές
Multi Organ Dysfunction Syndrome	MODS	<i>Βλέπε Πίνακα Β2</i>
Αιματοκρίτης	Ht	45-52% Α, 37-48% Γ
Αιμοπετάλια	PLT	150-450 x 10 <sup>9</sup> /l
Λευκά Αιμοσφαίρια	WBC	4.5-10.0 (x10 <sup>9</sup> /l)
Σάκχαρο	Glu	70-110 mg/dl
Γαλακτικό Οξύ	Lactate	0.5-1.5 mmol/l
Κρεατινίνη	Creatin	0.4-1.0 mg/dl
Χολερυθρίνη Ολική	Bil	0.3-1 mg/dl
Αλβουμίνη	Alb	3.5-5 g/dl
Χρόνος προθρομβίνης	PT	10-14 sec
Χρόνος ενεργούς μερικής θρομβοπλαστίνης	a-PTT	20-35 sec
Ινωδογόνο	Fibrin	150-400 mg/dl
D διμερή	Dds	<0.30 µg/ml
Factor VII	FVII	70-120%
Factor IX	FIX	70-120%
Factor VIII	FVIII	70-140%
Παράγων von Willebrand	vWF	50-120%
Factor X	FX	70-120%
Factor V (Leiden)	FV	50-200%
Αντιθρομβίνη III	ATIII	80-120%
Πρωτεΐνη C	PrC	70-130%
Πλασμινογόνο	Plasminogen	70-130%
Παράγων νέκρωσης όγκων α	TNF-a	0.2- 6.3 pg/ml
Ιντερλευκίνη 1β	IL-1b	<3.0 pg/ml
Ιντερλευκίνη 10	IL-10	<5.0 pg/ml
Ιντερλευκίνη 6	IL-6	<2.0 pg/ml
C αντδρώσα πρωτεΐνη	CRP	<1.0 mg/dl
Προκαλσιτονίνη	PCT	0-0.1 ng/ml
Θρομβοποιητίνη	TPO	190-310 pg/ml

<b>Πίνακας Β2. Ορισμός των LIS και MODS</b>	
<b>Lung Injury Score (LIS)</b>	<b>Score</b>
No lung injury	0
Mild-to-moderate lung injury	0.1-2.5
Severe lung injury (ARDS)	>2.5
<b>MODS (ναι/όχι)</b>	<b>≥2 όργανα με ανεπάρκεια (ναι)</b>

<b>Πίνακας Β3. Βασικά κλινικοεργαστηριακά δεδομένα των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ</b>																
	<b>Τραύμα – Εγχείρηση (n=26)</b>			<b>SIRS (n=17)</b>			<b>Sepsis (n=14)</b>			<b>Severe sepsis (n=17)</b>			<b>Septic Shock (n=28)</b>			<i>p</i> <sup>a</sup>
	Median	Range		Median	Range		Median	Range		Median	Range		Median	Range		
<b>Age (yrs)</b>	<b>38</b>	17	77	<b>53</b>	17	80	<b>43</b>	25	66	<b>55</b>	32	76	<b>49</b>	24	70	0,07
<b>APACHE</b>	<b>7,0</b>	2,0	18,0	<b>11,5<sup>b</sup></b>	5,0	24,0	<b>13,0<sup>b</sup></b>	5,0	21,0	<b>16,0<sup>b,c</sup></b>	6,0	27,0	<b>23,0<sup>b,c,d</sup></b>	8,0	31,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>SOFA</b>	<b>6,0</b>	2,0	14,0	<b>8,0</b>	1,0	13,0	<b>2,0<sup>b,c</sup></b>	1,0	5,0	<b>8,0<sup>b,d</sup></b>	6,0	11,0	<b>10,0<sup>b,c,d</sup></b>	6,0	14,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>LIS</b>	<b>0,6</b>	0,0	2,0	<b>1,0</b>	0,0	3,3	<b>0,6</b>	0,0	2,0	<b>1,8<sup>b,c,d</sup></b>	0,60	2,9	<b>1,9<sup>b,c,d</sup></b>	0,2	3,9	<b>0,04</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>301</b>	90	647	<b>186</b>	110	587	<b>166<sup>b</sup></b>	132	337	<b>112<sup>b,c,d</sup></b>	66	326	<b>111<sup>b,c,d</sup></b>	70	325	<b>&lt;0,01</b>
<b>MODS (yes/no)</b>	3/23 (12%)			4/13 (24%)			0/14 (0%) <sup>b,c</sup>			7/10 (41%) <sup>b,c,d</sup>			16/12 (57%) <sup>b,c,d,e</sup>			
<b>Ht (%)</b>	<b>29,0</b>	19,6	43,4	<b>29,2</b>	19,0	41,8	<b>30,0</b>	24,0	35,8	<b>30,5</b>	24,3	35,0	<b>27,5</b>	15,0	36,5	0,71
<b>PLT (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>195</b>	80	502	<b>238</b>	52	790	<b>233</b>	87	677	<b>164<sup>b,c,d</sup></b>	33	430	<b>135<sup>b,c,d,f</sup></b>	15	338	<b>&lt;0,01</b>
<b>WBC (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>9,1</b>	5,7	20,4	<b>10,6</b>	3,6	24,0	<b>13,4<sup>b</sup></b>	6,3	33,0	<b>14,5<sup>b</sup></b>	4,4	39,1	<b>17,3<sup>b,c,d</sup></b>	6,4	41,3	<b>&lt;0,01</b>
<b>Glu (mg/dl)</b>	<b>136</b>	85	254	<b>140</b>	82	568	<b>115</b>	106	158	<b>135</b>	131	199	<b>150</b>	138	223	0,09
<b>Lactate (mmol/l)</b>	<b>1,3</b>	0,7	6,7	<b>2,0</b>	0,7	4,9	<b>1,9</b>	0,6	3,5	<b>1,6</b>	0,7	3,0	<b>3,7<sup>b,c,d,e</sup></b>	0,8	8,9	<b>&lt;0,01</b>
<b>Creatin (mg/dl)</b>	<b>0,8</b>	0,5	2,7	<b>0,9</b>	0,4	4,9	<b>0,9</b>	0,6	4,1	<b>1,8<sup>b,c,d</sup></b>	0,7	5,2	<b>1,9<sup>b,c,d</sup></b>	0,4	9,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>Bil (mg/dl)</b>	<b>0,6</b>	0,2	2,4	<b>0,7</b>	0,1	2,6	<b>1,1</b>	0,4	5,2	<b>1,5<sup>b,c,d</sup></b>	0,5	14,2	<b>1,6<sup>b,c,d</sup></b>	0,2	18,9	<b>&lt;0,01</b>
<b>Alb (g/dl)</b>	<b>2,8</b>	2,0	3,9	<b>2,6</b>	1,8	4,4	<b>2,5</b>	1,4	3,3	<b>2,7</b>	2,0	3,9	<b>2,1<sup>b,c,d,e</sup></b>	1,2	3,7	<b>0,02</b>

<sup>a</sup>corresponds to the comparison between all groups by the Kruskal Wallis test; <sup>b</sup>significantly different from trauma/surgery (p < 0.05); <sup>c</sup>significantly different from patients with SIRS (p < 0.05); <sup>d</sup>significantly different from patients with sepsis (p < 0.05); <sup>e</sup>significantly different from patients with severe sepsis (p < 0.05).

<b>Πίνακας Β4.</b> Μετρήσεις συστήματος πήξης, κυταροκινών και δεικτών φλεγμονής κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ																
	<b>Τραύμα – Εγχείρηση (n=26)</b>			<b>SIRS (n=17)</b>			<b>Sepsis (n=14)</b>			<b>Severe sepsis (n=17)</b>			<b>Septic Shock (n=28)</b>			<i>p<sup>a</sup></i>
	Median	Range		Median	Range		Median	Range		Median	Range		Median	Range		
<b>PT (sec)</b>	<b>14,0</b>	12,2	21,6	<b>13,9</b>	12,4	22,0	<b>15,4</b>	12,8	19,7	<b>16,5<sup>b,c</sup></b>	13,1	27,2	<b>17,8<sup>b,c</sup></b>	13,6	25,7	<b>&lt;0,01</b>
<b>a-PTT (sec)</b>	<b>36,8</b>	26,5	57,5	<b>36,0</b>	25,6	70,4	<b>34,5</b>	32,3	50,5	<b>38,6</b>	36,7	56,0	<b>39,9</b>	27,8	51,7	0,12
<b>Fibrin (mg/dl)</b>	<b>438</b>	170	753	<b>423</b>	159	639	<b>511</b>	497	526	<b>535</b>	493	636	<b>504</b>	439	700	0,26
<b>Dds (μg/ml)</b>	<b>3,4</b>	0,3	7,4	<b>2,4</b>	0,6	9,8	<b>2,9</b>	0,7	4,2	<b>6,1<sup>b,c,d</sup></b>	1,4	23,8	<b>9,2<sup>b,c,d</sup></b>	1,8	37,6	<b>&lt;0,01</b>
<b>FVII (%)</b>	<b>58,0</b>	36,0	94,0	<b>75,0<sup>b</sup></b>	45,0	141,0	<b>86,4<sup>b</sup></b>	44,8	137,7	<b>61,3<sup>c,d</sup></b>	33,0	110,0	<b>34,0<sup>b,c,d,e</sup></b>	29,0	80,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>FIX (%)</b>	<b>86,0</b>	75,0	111,0	<b>103,0</b>	91,0	133,0	<b>87,5</b>	65,0	110,0	<b>90,0</b>	76,0	114,0	<b>98,5</b>	75,0	128,0	0,13
<b>FVIII (%)</b>	<b>117,0</b>	67,0	146,0	<b>123,0</b>	55,6	151,0	<b>121,0</b>	88,0	146,0	<b>110,0</b>	71,6	148,0	<b>114,0</b>	81,0	162,0	0,35
<b>vWF(%)</b>	<b>148,5</b>	134,0	200,0	<b>111,0<sup>b</sup></b>	95,0	177,0	<b>114,5<sup>b</sup></b>	81,0	173,0	<b>128,0</b>	82,0	158,0	<b>136,5<sup>c,d</sup></b>	85,0	461,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>FX (%)</b>	<b>58,5</b>	32,0	83,0	<b>92,5<sup>b</sup></b>	74,0	116,0	<b>91,0<sup>b</sup></b>	82,0	128,0	<b>86,0<sup>b</sup></b>	73,0	113,0	<b>79,5<sup>b</sup></b>	66,0	119,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>FV (%)</b>	<b>73,0</b>	29,0	133,0	<b>97,0<sup>b</sup></b>	55,0	136,0	<b>105,0<sup>b</sup></b>	61,0	129,0	<b>95,0<sup>b</sup></b>	61,0	117,0	<b>76,0<sup>c,d,e</sup></b>	34,0	111,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>ATIII (%)</b>	<b>66,0</b>	33,0	104,0	<b>86,0<sup>b</sup></b>	66,0	131,0	<b>75,0<sup>b</sup></b>	55,0	129,0	<b>50,3<sup>b,c,d</sup></b>	29,0	102,0	<b>46,0<sup>b,c,d</sup></b>	23,0	113,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>PrC (%)</b>	<b>76,5</b>	33,0	120,0	<b>77,0</b>	49,0	119,6	<b>81,0</b>	57,0	141,0	<b>79,1</b>	34,0	149,5	<b>58,0<sup>b,c,d,e</sup></b>	12,0	125,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>Plasminogen (%)</b>	<b>75,3</b>	50,0	97,0	<b>62,0</b>	32,0	96,0	<b>71,3</b>	46,8	101,4	<b>63,4</b>	45,0	93,8	<b>58,7</b>	46,3	109,0	0,08
<b>TNF-a (pg/ml)</b>	<b>1,2</b>	0,0	9,7	<b>2,8</b>	0,7	5,0	<b>2,9</b>	0,5	5,4	<b>3,1</b>	1,2	5,1	<b>4,9<sup>b,c,d</sup></b>	1,0	8,4	<b>0,02</b>
<b>IL-1b (pg/ml)</b>	<b>0,2</b>	0,0	1,9	<b>0,2</b>	0,1	3,9	<b>0,2</b>	0,1	1,5	<b>1,9</b>	0,7	3,1	<b>2,9<sup>b,c,d</sup></b>	0,2	10,2	<b>0,04</b>
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<b>5,1</b>	1,2	450,7	<b>9,8<sup>b</sup></b>	1,9	438,2	<b>10,9<sup>b</sup></b>	2,9	123,5	<b>11,8<sup>b</sup></b>	1,77	211,8	<b>12,1<sup>b</sup></b>	2,1	285,9	0,48
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>22,2</b>	8,6	70,9	<b>24,0</b>	17,5	127,4	<b>26,6</b>	20,1	112,0	<b>29,2</b>	19,2	120,2	<b>31,6</b>	16,7	128,6	0,22
<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>12,3</b>	0,1	26,0	<b>8,9</b>	1,6	30,9	<b>17,3</b>	0,4	49,7	<b>22,1<sup>b,c</sup></b>	10,1	50,3	<b>27,9<sup>b,c,d</sup></b>	5,3	73,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>1,0</b>	0,0	31,6	<b>0,7</b>	0,1	10,0	<b>0,5</b>	0,1	43,3	<b>5,7<sup>b,c,d</sup></b>	0,2	130,7	<b>4,4<sup>b,c,d</sup></b>	0,3	110,8	<b>&lt;0,01</b>
<b>TPO (pg/ml)</b>	<b>147</b>	11	583	<b>132</b>	21	2570	<b>142</b>	38	1160	<b>492<sup>b,c,d</sup></b>	40	1344	<b>530<sup>b,c,d</sup></b>	42	2213	<b>&lt;0,01</b>

<sup>a</sup>corresponds to the comparison between all groups by the Kruskal Wallis test; <sup>b</sup>significantly different from trauma/surgery (p < 0.05); <sup>c</sup>significantly different from patients with SIRS (p < 0.05); <sup>d</sup>significantly different from patients with sepsis (p < 0.05); <sup>e</sup>significantly different from patients with severe sepsis (p < 0.05).



<b>Πίνακας Β5. Τραύμα ή Εγχείρηση κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ</b>							
	<b>Patients who worsened (n=12)</b>			<b>Patients who improved (n=14)</b>			<b>p<sup>a</sup></b>
	Median	Range		Median	Range		
<b>Age (yrs)</b>	<b>32</b>	17	77	<b>50</b>	22	77	0,16
<b>APACHE</b>	<b>8,0</b>	4,0	16,5	<b>7,0</b>	1,5	18,0	0,15
<b>SOFA</b>	<b>7,0</b>	4,0	14,0	<b>5,5</b>	2,0	7,0	0,15
<b>LIS</b>	<b>1,0</b>	0,0	2,0	<b>0,3</b>	0,0	2,0	0,09
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>201</b>	90	542	<b>350</b>	148	647	<b>0,04</b>
<b>MODS (yes/no)</b>	2/10 ( <b>17%</b> )			1/13 ( <b>7%</b> )			0,58 <sup>b</sup>
<b>Ht (%)</b>	<b>27,7</b>	19,6	39,9	<b>31,0</b>	28,2	43,4	0,11
<b>PLT (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>131</b>	80	502	<b>226</b>	120	337	0,09
<b>WBC (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>8,6</b>	5,7	20,4	<b>12,3</b>	7,9	19,6	0,08
<b>Glu (mg/dl)</b>	<b>128</b>	111	221	<b>140</b>	85	254	0,95
<b>Lactate (mmol/l)</b>	<b>1,5</b>	0,9	6,7	<b>1,2</b>	0,7	2,9	0,74
<b>Creatin (mg/dl)</b>	<b>0,7</b>	0,5	2,7	<b>0,9</b>	0,6	1,8	0,28
<b>Bil (mg/dl)</b>	<b>0,7</b>	0,2	2,3	<b>0,5</b>	0,4	2,4	0,90
<b>Alb (g/dl)</b>	<b>3,0</b>	2,2	3,9	<b>2,5</b>	2,0	3,6	0,92
<b>PT (sec)</b>	<b>15,2</b>	12,9	21,6	<b>12,6</b>	12,2	15,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>a-PTT (sec)</b>	<b>39,8</b>	28,00	57,5	<b>33,6</b>	26,5	44,4	0,39
<b>Fibrin (mg/dl)</b>	<b>351</b>	170	753	<b>457</b>	322	622	0,52
<b>Dds (μg/ml)</b>	<b>4,6</b>	0,6	7,4	<b>3,0</b>	0,3	3,2	<b>0,04</b>
<b>FVII (%)</b>	<b>46,5</b>	26,00	94,0	<b>65,0</b>	35	94	0,25
<b>FIX (%)</b>	<b>84,0</b>	75,00	107,0	<b>93,0</b>	79,0	111,0	0,33
<b>FVIII (%)</b>	<b>101,5</b>	67,00	146,0	<b>120,0</b>	73,0	140,0	<b>0,04</b>
<b>vWF(%)</b>	<b>150,0</b>	142,5	200,0	<b>147,0</b>	134,0	195,0	0,84
<b>FX (%)</b>	<b>51,2</b>	32,00	83,0	<b>60,0</b>	50,00	76,0	0,54
<b>FV (%)</b>	<b>66,0</b>	29,00	130,0	<b>81,0</b>	43,00	133,0	0,28
<b>ATIII (%)</b>	<b>64,0</b>	33,00	104,0	<b>72,9</b>	51,0	99,0	0,90
<b>PrC (%)</b>	<b>72,0</b>	33,0	115,0	<b>77,5</b>	65,00	120,0	0,60
<b>Plasminogen (%)</b>	<b>59,0</b>	50,0	97,0	<b>78,0</b>	63,1	83,0	0,12
<b>TNF-a (pg/ml)</b>	<b>2,1</b>	1,3	9,7	<b>0,9</b>	0,00	1,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-1b (pg/ml)</b>	<b>0,2</b>	0,1	1,8	<b>0,2</b>	0,00	1,9	0,94
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<b>6,7</b>	1,6	356,3	<b>4,8</b>	1,2	450,7	0,49
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>23,2</b>	12,0	53,0	<b>21,0</b>	8,6	70,9	0,41
<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>12,8</b>	2,3	22,1	<b>11,9</b>	0,1	26,0	0,69
<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>1,1</b>	0,21	24,5	<b>0,6</b>	0,0	31,6	0,65
<b>TPO (pg/ml)</b>	<b>177</b>	33	583	<b>127</b>	11	367	0,60

<sup>a</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Mann-Whitney test;

<sup>b</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Fisher's exact test.

<b>Πίνακας Β6. Ασθενείς με SIRS κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ</b>							
	<b>Patients who worsened (n=13)</b>			<b>Patients who improved (n=4)</b>			<b>p<sup>a</sup></b>
	Median	Range		Median	Range		
<b>Age (yrs)</b>	<b>48</b>	17	80	<b>56</b>	43	69	0,35
<b>APACHE</b>	<b>11,5</b>	5,0	24,0	<b>14,5</b>	8,0	22,0	0,62
<b>SOFA</b>	<b>8,0</b>	1,0	66,0	<b>9,5</b>	6,0	10,0	0,62
<b>LIS</b>	<b>1,3</b>	0,0	3,3	<b>0,6</b>	0,3	2,0	0,52
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>164</b>	46	587	<b>226</b>	136	280	<b>0,04</b>
<b>MODS (yes/no)</b>	4/9 ( <b>31%</b> )			0/4 ( <b>0%</b> )			0,51 <sup>b</sup>
<b>Ht (%)</b>	<b>29,2</b>	19,0	41,5	<b>36,7</b>	28,9	41,8	0,13
<b>PLT (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>152</b>	52	279	<b>179</b>	140	790	0,24
<b>WBC (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>10,6</b>	3,6	16,0	<b>10,9</b>	9,0	24,0	0,62
<b>Glu (mg/dl)</b>	<b>140</b>	108	568	<b>156</b>	82	311	1,00
<b>Lactate (mmol/l)</b>	<b>2,0</b>	0,7	4,9	<b>2,0</b>	1,3	2,2	0,86
<b>Creatin (mg/dl)</b>	<b>0,9</b>	0,4	4,9	<b>0,9</b>	0,7	1,2	0,70
<b>Bil (mg/dl)</b>	<b>0,7</b>	0,3	2,6	<b>0,8</b>	0,1	1,4	0,87
<b>Alb (g/dl)</b>	<b>2,5</b>	1,8	4,4	<b>2,8</b>	1,8	3,9	0,75
<b>PT (sec)</b>	<b>13,9</b>	12,4	22,0	<b>14,6</b>	13,1	16,4	0,78
<b>a-PTT (sec)</b>	<b>36,6</b>	25,6	70,4	<b>34,4</b>	30,3	38,5	0,41
<b>Fibrin (mg/dl)</b>	<b>478</b>	159	639	<b>336</b>	292	405	0,10
<b>Dds (μg/ml)</b>	<b>3,1</b>	0,6	9,8	<b>1,6</b>	0,8	2,4	0,66
<b>FVII (%)</b>	<b>63,5</b>	45,0	119,0	<b>78,0</b>	75,0	141,0	0,28
<b>FIX (%)</b>	<b>103,0</b>	92,0	133,0	<b>105,0</b>	91,0	119,0	0,80
<b>FVIII (%)</b>	<b>122,5</b>	55,6	140,0	<b>126,0</b>	81,0	151,0	0,57
<b>vWF(%)</b>	<b>104,0</b>	95,0	177,0	<b>127,0</b>	99,0	150,0	0,20
<b>FX (%)</b>	<b>86,5</b>	74,0	105,0	<b>102,5</b>	89,0	116,0	0,53
<b>FV (%)</b>	<b>65,0</b>	55,0	136,0	<b>110,0</b>	79,0	126,0	0,07
<b>ATIII (%)</b>	<b>74,0</b>	66,0	86,0	<b>102,0</b>	85,0	131,0	0,57
<b>PrC (%)</b>	<b>73,5</b>	49,0	119,6	<b>87,0</b>	52,0	108,5	0,69
<b>Plasminogen (%)</b>	<b>66,5</b>	32,0	96,0	<b>59,4</b>	44,7	91,0	0,67
<b>TNF-a (pg/ml)</b>	<b>2,9</b>	0,7	5,0	<b>2,6</b>	0,8	4,9	1,00
<b>IL-1b (pg/ml)</b>	<b>0,4</b>	0,1	3,9	<b>0,2</b>	0,2	3,4	0,69
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<b>8,6</b>	1,9	80,0	<b>58,8</b>	9,8	438,2	0,13
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>22,0</b>	17,5	127,4	<b>26,6</b>	13,7	113,8	0,81
<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>8,3</b>	1,6	30,9	<b>9,9</b>	2,4	17,4	0,60
<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>1,0</b>	0,10	10,0	<b>0,4</b>	0,3	0,6	0,52
<b>TPO (pg/ml)</b>	<b>95,0</b>	21	2570	<b>338</b>	126	941	0,22

<sup>a</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Mann-Whitney test;

<sup>b</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Fisher's exact test.

<b>Πίνακας Β7. Ασθενείς με Σήψη κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ</b>							
	<b>Patients who worsened (n=10)</b>			<b>Patients who improved (n=4)</b>			<b>p<sup>a</sup></b>
	Median	Range		Median	Range		
<b>Age (yrs)</b>	<b>45</b>	29	58	<b>35</b>	25	66	0,46
<b>APACHE</b>	<b>14,0</b>	6,0	21,0	<b>7,6</b>	5,0	10,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>SOFA</b>	<b>3,5</b>	2,0	5,0	<b>1,5</b>	1,0	2,0	<b>0,01</b>
<b>LIS</b>	<b>1,5</b>	0,5	2,0	<b>0,4</b>	0,0	1,8	<b>0,03</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>183</b>	132	211	<b>315</b>	154	337	0,08
<b>MODS (yes/no)</b>	0/10 ( <b>0%</b> )			0/4 ( <b>0%</b> )			1,00 <sup>b</sup>
<b>Ht (%)</b>	<b>27,9</b>	24,0	35,8	<b>32,1</b>	25,0	34,2	0,32
<b>PLT (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>195</b>	87	462	<b>267</b>	194	677	0,09
<b>WBC (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>12,5</b>	6,3	21,0	<b>14,7</b>	8,3	33,0	0,83
<b>Glu (mg/dl)</b>	<b>122</b>	106	158	<b>112</b>	108	126	0,65
<b>Lactate (mmol/l)</b>	<b>1,4</b>	0,9	3,5	<b>2,1</b>	0,6	2,6	0,21
<b>Creatin (mg/dl)</b>	<b>1,0</b>	0,6	4,1	<b>0,8</b>	0,7	1,4	0,08
<b>Bil (mg/dl)</b>	<b>1,2</b>	0,4	5,2	<b>1,0</b>	0,5	2,5	0,34
<b>Alb (g/dl)</b>	<b>2,3</b>	1,4	3,3	<b>2,8</b>	2,5	3,3	0,26
<b>PT (sec)</b>	<b>15,6</b>	13,5	19,7	<b>14,5</b>	12,8	17,9	0,14
<b>a-PTT (sec)</b>	<b>38,6</b>	33,6	45,4	<b>34,0</b>	32,3	50,5	0,07
<b>Fibrin (mg/dl)</b>	<b>516</b>	497	518	<b>498</b>	480	526	0,97
<b>Dds (μg/ml)</b>	<b>2,7</b>	1,4	4,2	<b>3,0</b>	0,7	4,0	0,84
<b>FVII (%)</b>	<b>89,0</b>	44,8	97,0	<b>101,0</b>	73,0	137,7	0,23
<b>FIX (%)</b>	<b>84,7</b>	75,0	106,0	<b>96,0</b>	65,0	110,0	0,37
<b>FVIII (%)</b>	<b>132,3</b>	90,3	146,0	<b>102,7</b>	88,0	134,5	0,79
<b>vWF(%)</b>	<b>108,0</b>	81,0	170,3	<b>139,0</b>	124,0	173,0	0,16
<b>FX (%)</b>	<b>89,0</b>	82,0	125,0	<b>95,5</b>	89,0	128,0	0,58
<b>FV (%)</b>	<b>89,5</b>	67,8	108,9	<b>115,8</b>	61,0	129,0	0,41
<b>ATIII (%)</b>	<b>78,8</b>	55,0	120,5	<b>83,1</b>	57,0	141,0	0,24
<b>PrC (%)</b>	<b>68,3</b>	5,0	138,2	<b>85,0</b>	37,0	168,4	0,40
<b>Plasminogen (%)</b>	<b>78,8</b>	71,7	100,1	<b>64,4</b>	46,8	101,4	0,47
<b>TNF-a (pg/ml)</b>	<b>4,9</b>	0,8	5,4	<b>1,1</b>	0,5	2,3	<b>0,02</b>
<b>IL-1b (pg/ml)</b>	<b>1,2</b>	0,4	1,5	<b>0,3</b>	0,1	0,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<b>17,4</b>	3,3	123,5	<b>3,4</b>	2,9	10,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>24,0</b>	11,0	26,4	<b>31,5</b>	20,1	112,0	0,82
<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>19,6</b>	5,1	49,7	<b>11,9</b>	0,4	16,9	0,08
<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>1,1</b>	0,1	39,0	<b>0,3</b>	0,1	43,3	0,44
<b>TPO (pg/ml)</b>	<b>168</b>	23	1160	<b>124</b>	38	397	0,25

<sup>a</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Mann-Whitney test;

<sup>b</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Fisher's exact test.

<b>Πίνακας Β8. Ασθενείς με Σοβαρή Σήψη κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ</b>							
	<b>Patients who worsened (n=9)</b>			<b>Patients who improved (n=8)</b>			<b>p<sup>a</sup></b>
	Median	Range		Median	Range		
<b>Age (yrs)</b>	<b>70</b>	32	76	<b>40</b>	33	74	<b>0,03</b>
<b>APACHE</b>	<b>19,0</b>	11,0	27,0	<b>13,0</b>	6,0	21,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>SOFA</b>	<b>9,5</b>	7,0	11,0	<b>7,5</b>	6,0	11,0	<b>0,04</b>
<b>LIS</b>	<b>2,6</b>	0,6	2,9	<b>1,3</b>	0,6	2,0	<b>0,03</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>96</b>	66	326	<b>281</b>	136	320	<b>&lt;0,01</b>
<b>MODS (yes/no)</b>	<b>5/4 (56%)</b>			<b>2/6 (25%)</b>			<b>0,33<sup>b</sup></b>
<b>Ht (%)</b>	<b>29,5</b>	24,3	34,5	<b>32,7</b>	25,00	35,0	0,67
<b>PLT (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>140</b>	33	230	<b>187</b>	93	430	0,54
<b>WBC (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>12,4</b>	6,9	19,9	<b>16,3</b>	4,4	39,1	0,96
<b>Glu (mg/dl)</b>	<b>133</b>	131	197	<b>149</b>	135	199	1,00
<b>Lactate (mmol/l)</b>	<b>2,5</b>	1,6	3,0	<b>1,1</b>	0,7	2,0	0,07
<b>Creatin (mg/dl)</b>	<b>2,3</b>	0,7	5,2	<b>1,7</b>	0,7	2,0	0,08
<b>Bil (mg/dl)</b>	<b>3,5</b>	0,6	14,2	<b>0,8</b>	0,5	3,5	0,06
<b>Alb (g/dl)</b>	<b>2,4</b>	2,0	2,9	<b>2,9</b>	1,80	3,9	0,87
<b>PT (sec)</b>	<b>17,5</b>	13,6	27,2	<b>14,3</b>	13,1	19,7	0,22
<b>a-PTT (sec)</b>	<b>42,3</b>	36,7	56,0	<b>35,0</b>	37,8	51,7	0,23
<b>Fibrin (mg/dl)</b>	<b>514</b>	493	600	<b>542</b>	499	636	1,00
<b>Dds (μg/ml)</b>	<b>7,8</b>	1,4	23,8	<b>4,5</b>	1,8	6,2	0,65
<b>FVII (%)</b>	<b>41,0</b>	33,0	65,0	<b>66,0</b>	45,0	110,0	0,06
<b>FIX (%)</b>	<b>84,0</b>	76,0	104,0	<b>107,5</b>	96,0	114,0	0,09
<b>FVIII (%)</b>	<b>104,0</b>	71,6	145,0	<b>122,0</b>	81,6	148,0	0,39
<b>vWF(%)</b>	<b>99,0</b>	82,0	158,0	<b>130,5</b>	114,00	134,0	0,67
<b>FX (%)</b>	<b>79,0</b>	73,0	112,0	<b>99,5</b>	90,0	113,0	0,62
<b>FV (%)</b>	<b>85,0</b>	61,0	117,0	<b>101,0</b>	81,0	115,0	0,98
<b>ATIII (%)</b>	<b>33,2</b>	29,0	70,0	<b>66,0</b>	40,3	102,0	<b>0,02</b>
<b>PrC (%)</b>	<b>44,0</b>	34,0	49,0	<b>97,0</b>	58,0	149,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Plasminogen (%)</b>	<b>56,3</b>	45,0	93,0	<b>73,4</b>	67,3	93,8	0,32
<b>TNF-a (pg/ml)</b>	<b>4,1</b>	3,2	5,1	<b>2,6</b>	1,2	4,4	0,18
<b>IL-1b (pg/ml)</b>	<b>1,6</b>	0,9	3,1	<b>0,9</b>	0,7	1,7	0,45
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<b>15,4</b>	2,1	211,8	<b>5,4</b>	1,8	85,9	0,02
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>26,0</b>	20,2	120,2	<b>31,7</b>	19,2	43,6	0,85
<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>32,4</b>	21,6	50,3	<b>10,1</b>	10,1	17,9	<b>&lt;0,01</b>
<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>8,5</b>	1,4	130,7	<b>0,7</b>	0,2	1,5	<b>&lt;0,01</b>
<b>TPO (pg/ml)</b>	<b>644</b>	194	1344	<b>160,0</b>	40	519	<b>&lt;0,01</b>

<sup>a</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Mann-Whitney test;

<sup>b</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Fisher's exact test.

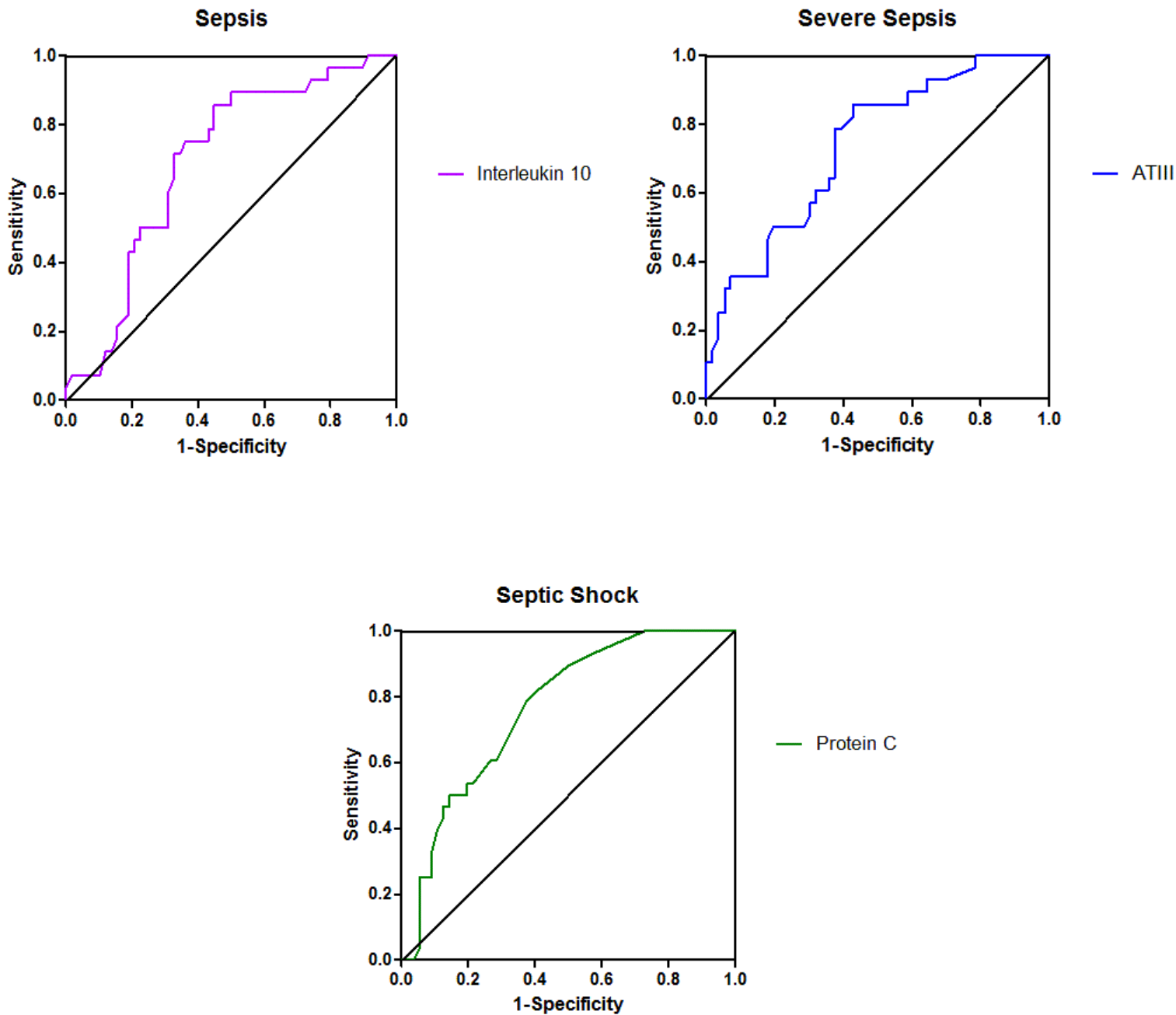
<b>Πίνακας Β9. Ασθενείς με Σηπτική Καταπληξία κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ</b>							
	<b>Patients who worsened and died (n=17)</b>			<b>Patients who improved (n=11)</b>			<b>p<sup>a</sup></b>
	Median	Range		Median	Range		
<b>Age (yrs)</b>	<b>50</b>	27	70	<b>36</b>	24	70	0,45
<b>APACHE</b>	<b>25,6</b>	12,5	31,0	<b>15,4</b>	8,0	21,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>SOFA</b>	<b>11,5</b>	7,0	14,0	<b>8,8</b>	6,0	14,0	<b>0,03</b>
<b>LIS</b>	<b>2,5</b>	0,2	3,9	<b>1,1</b>	0,2	2,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>103</b>	70	320	<b>248</b>	136	325	<b>&lt;0,01</b>
<b>MODS (yes/no)</b>	<b>15/2 (88%)</b>			<b>3/8 (27%)</b>			<b>&lt;0,01</b>
<b>Ht (%)</b>	<b>26,4</b>	19,3	31,0	<b>28,5</b>	15,0	36,5	0,59
<b>PLT (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>122</b>	15	336	<b>206</b>	93	338	0,06
<b>WBC (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>18,6</b>	6,4	41,3	<b>13,8</b>	11,0	31,3	0,69
<b>Glu (mg/dl)</b>	<b>160</b>	138	223	<b>133</b>	104	222	0,33
<b>Lactate (mmol/l)</b>	<b>4,4</b>	1,2	8,9	<b>1,7</b>	0,8	2,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Creatin (mg/dl)</b>	<b>2,3</b>	0,5	9,0	<b>1,2</b>	0,4	2,2	0,13
<b>Bil (mg/dl)</b>	<b>3,1</b>	0,5	18,9	<b>0,9</b>	0,2	3,1	0,08
<b>Alb (g/dl)</b>	<b>2,0</b>	1,2	3,5	<b>2,2</b>	2,3	3,7	0,81
<b>PT (sec)</b>	<b>19,9</b>	13,3	25,7	<b>16,8</b>	13,6	19,7	0,23
<b>a-PTT (sec)</b>	<b>55,1</b>	35,1	180,0	<b>36,7</b>	27,8	51,7	0,12
<b>Fibrin (mg/dl)</b>	<b>458</b>	439	700	<b>644</b>	444	699	0,24
<b>Dds (μg/ml)</b>	<b>10,8</b>	1,8	37,6	<b>4,1</b>	1,9	14,6	0,06
<b>FVII (%)</b>	<b>30,5</b>	29,0	61,0	<b>58,3</b>	40,0	80,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>FIX (%)</b>	<b>82,2</b>	75,0	112,0	<b>101,0</b>	95,0	128,0	<b>0,03</b>
<b>FVIII (%)</b>	<b>108,4</b>	81,0	158,3	<b>119,8</b>	104,1	162,0	0,81
<b>vWF(%)</b>	<b>123,7</b>	85,0	252,0	<b>146,0</b>	114,0	461,0	0,23
<b>FX (%)</b>	<b>73,4</b>	66,0	117,5	<b>90,0</b>	75,00	119,0	0,12
<b>FV (%)</b>	<b>69,7</b>	34,0	109,5	<b>89,9</b>	48,0	111,0	0,37
<b>ATIII (%)</b>	<b>30,7</b>	23,0	83,0	<b>57,6</b>	38,0	113,0	0,21
<b>PrC (%)</b>	<b>47,7</b>	12,0	68,0	<b>63,5</b>	47,5	125,0	<b>0,01</b>
<b>Plasminogen (%)</b>	<b>52,3</b>	46,3	109,0	<b>64,0</b>	90,50	108,4	0,40
<b>TNF-a (pg/ml)</b>	<b>5,1</b>	1,0	8,4	<b>4,5</b>	1,0	8,2	0,85
<b>IL-1b (pg/ml)</b>	<b>3,1</b>	0,3	9,4	<b>1,9</b>	0,2	10,2	0,33
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<b>11,6</b>	2,1	285,9	<b>15,8</b>	2,5	160,8	0,23
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>33,0</b>	16,7	128,6	<b>30,9</b>	15,4	86,0	0,64
<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>25,6</b>	5,3	72,7	<b>31,2</b>	5,27	73,0	0,62
<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>4,7</b>	0,4	110,8	<b>3,8</b>	0,3	16,5	0,27
<b>TPO (pg/ml)</b>	<b>601</b>	47	2213	<b>487</b>	42	774	0,18

<sup>a</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Mann-Whitney test;

<sup>b</sup>corresponds to the comparison between the two groups by the Fisher's exact test.

<b>Πίνακας Β10.</b> Προβλεπτική αξία [AUROC (95% διάστημα αξιοπιστίας)] διαφόρων μεταβλητών ως προς την επιδείνωση ή βελτίωση των ασθενών κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ					
	<b>Τραύμα ή εγχείρηση</b>	<b>SIRS</b>	<b>Σήψη</b>	<b>Σοβαρή Σήψη</b>	<b>Σηπτική Καταπληξία</b>
Age (yrs)				<b>0,66</b> (0,57-0,76)	
APACHE			<b>0,84</b> (0,73-0,96)	<b>0,76</b> (0,65-0,88)	<b>0,83</b> (0,67-0,98)
SOFA			<b>0,82</b> (0,65-0,99)	<b>0,73</b> (0,56-0,90)	<b>0,72</b> (0,55-0,89)
LIS			<b>0,82</b> (0,66-1,00)	<b>0,80</b> (0,63-0,98)	<b>0,78</b> (0,65-0,90)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	<b>0,67</b> (0,56-0,78)	<b>0,64</b> (0,44-0,83)		<b>0,90</b> (0,80-0,99)	<b>0,79</b> (0,66-0,92)
MODS (yes/no)					<b>0,91</b> (0,82-1,00)
Ht (%)					
PLT (x10 <sup>9</sup> /l)					
WBC (x10 <sup>9</sup> /l)					
Glu (mg/dl)					
Lactate (mmol/l)					<b>0,87</b> (0,79-0,94)
Creatin (mg/dl)					
Bil (mg/dl)					
Alb (g/dl)					
PT (sec)	<b>0,85</b> (0,73-0,97)				
a-PTT (sec)					
Fibrin (mg/dl)					
Dds (μg/ml)	<b>0,71</b> (0,64-0,79)				
FVII (%)					<b>0,72</b> (0,49-0,83)
FIX (%)					<b>0,67</b> (0,53-0,78)
FVIII (%)	<b>0,63</b> (0,49-0,76)				
vWF(%)					
FX (%)					
FV (%)					
ATIII (%)				<b>0,74</b> (0,62-0,86)	
PrC (%)				<b>0,75</b> (0,57-0,83)	<b>0,78</b> (0,62-0,88)
Plasminogen (%)					
TNF-a (pg/ml)	<b>0,86</b> (0,73-0,99)		<b>0,66</b> (0,53-0,76)		
IL-1b (pg/ml)			<b>0,71</b> (0,48-0,83)		
IL-10 (pg/ml)			<b>0,72</b> (0,51-0,87)		
IL-6 (pg/ml)					
CRP (mg/dl)				<b>0,74</b> (0,60-0,89)	
PCT (ng/ml)				<b>0,75</b> (0,56-0,89)	
TPO (pg/ml)				<b>0,73</b> (0,46-0,91)	

AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.



**Εικόνα 1.** Καμπύλες ROC (receiver operating characteristic) για την Ιντερλευκίνη (Intelukin) 10, Αντιθρομβίνη III (ATIII) and Πρωτεΐνη (Protein) C στη σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ, αντίστοιχα. Οι επιφάνειες κάτω από την καμπύλη ROC που δείχνουν την προβλεπτική αξία της κάθε μεταβλητής, με την έννοια της πρόβλεψης της πρόσκαιρης επιδείνωσης ή βελτίωσης της κλινικής κατάστασης των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ με υποψία λοίμωξης, ήταν 0,72 ([95% διάστημα αξιοπιστίας], 0,51-0,87), 0,74 (0,62-0,86) και 0,78 (0,62-0,88), αντίστοιχα.

## Βιβλιογραφία

1. Majno G. The ancient riddle of Sepsis. *J Inf Dis* 1991; 163: 937-945.
2. Balk R. Severe sepsis and septic shock. *Crit.Care Clin.*16, 179-192(2000).
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N.Engl.J.Med.*348(16),1546-1554(2003).
4. Opal S, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med.*1999; 27:1608-1616.
5. Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας/Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης. Ενημερωτικό δελτίο για τη σήψη. Αθήνα 2011
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
8. Members of the 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. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
9. Kox WJ, Bone RC, Krausch D, et al *Arch Intern Med* 1997;157:389-93.
10. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250- 1256.
12. Γερμενής Α. *Ιατρική Ανοσολογία* 1998,1:1-4
13. Γερμενής Α. *Ιατρική Ανοσολογία* 1998,2:1-2.
14. Γερμενής Α. *Ιατρική Ανοσολογία*, 9:13
15. Γερμενής Α. *Ιατρική Ανοσολογία*,9:14
16. Roitt, *Immunology* 2001,2; 21-22
17. Roitt, *Immunology* 2001,8;136
18. Γερμενής Α. *Ιατρική Ανοσολογία* 1998,10:3-4
19. Bradley JR, Wilks D, Rubenstein D: The vascular endothelium in septic shock. *J Infection* 1994; 28:1



20. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease. *Chest* 2000; 117:841–854
21. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765-3777
22. Miura H, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to arachidonic acid depends on cytochrome P-450 monooxygenase and Ca<sup>2+</sup>-activated and K<sup>+</sup> channels. *Circ Res* 1998; 83: 501-507.
23. Webster NR. Physiology of the endothelium. *BJA* 2004; 93: 105-113.
24. Γεωργούλης Ι.Ε. Αιμόσταση, διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. *Θεσσαλονίκη*, 2004: 247-52
25. Amaral A, Opal SM, Vincent JL Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004, 30: 1032-40
- 26 Yamauchi T, Umeda F, Inoguchi T, Nawata H antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic and endothelial cells. *Biochem. Biophys Res Commun* 1989, 163: 1404-11
27. Opal SM Phylogenetic and functional relationship between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med* 2000 28: S77-S80
28. Souter P, Thomas S, Anthony R et al. Antithrombin inhibits lipopolysaccharide induced tissue factor and interleukin-6 production by mononuclear cells, human umbilical vein endothelial cells, and whole blood *Crit Care Med* 2001, 29(1): 134-139
29. Ostrovsky L, Woodman RC, Payne D, Teoh D, Kubes P, Antithrombin III prevents and rapidly reverses leukocyte recruitment in ischemia/reperfusion. *Circulation* 1997, 96: 2302-10.
30. Gando S, Smanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O, Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1998, 26: 2005-09
31. Hesselvic FJ, Blomback M, Brodin B, Maller R, Coagulation, fibrinolysis and kallikrein systems in sepsis: relation to outcome. *Crit Care Med* 1989, 17: 724-33
32. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, De Pablo R, Torrado C, Renes E, Garcia-Avello A, Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993, 103: 1536-42
33. Glusa E Vascular effects of thrombin. *Semin Thromb Hemost* 1992, 18: 296-304
34. Woodman R, Teoh D, Payne D, Kubes P Thrombin and leukocyte recruitment in endotoxemia *Am J Physiol* 2000 279: h1338-h1345

35. Ishii H, Uchiyama H, Kazama M, Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost* 1991, 65: 618-23
36. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou B, Zakynthinos SG. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001 27: 1853-59
37. Watanabe R, Wada H, Watanabe Y, Sakakura M, Nakasaki T, Mori Y. Activity and antigen levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation *Thromb Res* 2001 104: 1-6
38. Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, Hofhuis W, Hue V, Martinot A, Van der Voort E, Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 studies, *Intensive Care Med* 1992, 18: 202-5
39. Opal SM, Therapeutic rationale for antithrombin III in sepsis, *Crit Care Med* 2000, 28: S34-S37
40. Leithauser B, Matthias FR, Nicolai U, Voss R. Hemostatic abnormalities and the severity of illness in patients at the onset of clinically defined sepsis. Possible indication of the degree of endothelial cell activation. *Intensive Cre Med* 1996, 22: 631-6
41. Gando S, Smanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O, Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1998, 26: 2005-09
42. Ueyama M, Maryamal, Osama M, Sawada Y, Marked increase in plasma interleukin-6 in burn patients, *J Lab Clin Med* 1992, 120: 693
43. Li GG, Sanders RL, McAdam KP, et al. Impact of C-reactive protein (CPR) on surfactant function. *J Trauma* 1989, 29: 1690-7
44. Opal SM, Kessler CM, Roemisch J, Knaub S Antithrombin, heparinand heparin sulfate *Crit Care Med* 2002, 30(5) (Suppl.)
45. Fourrier F, Chopen C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992, 101: 816-23
46. Oelschlager C, Romisch J, Staubitz A et al. Antithrombin III inhibits nuclear factor  $\kappa$ B activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood* 2002, 99: 4015-20

47. McGee MP, Foster S, Wang X, Simultaneous expression of tissue factor pathway inhibitor by human monocytes. A potential mechanism for localized control of blood coagulation. *J Exp Med* 1994, 179: 1847-54
48. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola, Keller T, Ostermann H, Kienast J, Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996, 88: 881-6
49. Levy RJ, Deutschman CS. Evaluating myocardial depression in sepsis. *Shock* 2004; 22: 1-10
50. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, et al. Acute right ventricular failure - from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004; 30: 185-96.
51. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-490.
52. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97: 126-131.
53. Munt B, Jue J, Gin K, et al. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1829-1833.
54. Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 553-560.
54. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009; 37: 441-447.
56. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1701-1706.
57. Sibbald WJ, Driedger AA. Right ventricular function in acute disease state: pathophysiologic considerations. *Crit Care Med* 1983; 11: 339-345
58. Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, et al. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 945-951.
59. Vincent JL, Reuse C, Frank N, et al. Right ventricular dysfunction in septic shock: assesment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scan* 1989; 33: 34-38.
60. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, et al. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right

ventricle: a combined haemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988; 116: 103-112.

61. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, et al. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988; 93: 903-910.

62. Blaise G, Langleben D, Hubert B. Pulmonary arterial hypertension. Pathophysiology and anesthetic approach. *Anesthesiology* 2003; 99: 1415-1432.

63. Cohen RI, Shapir Y, Chen L, et al. Right ventricular overload causes the decrease in cardiac output after nitric oxide synthesis inhibition in endotoxemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 738-747

64. McNeil K, Dunning J, Morrell NW. The pulmonary physician in critical care 13: The pulmonary circulation and right ventricular failure in the ITU. *Thorax* 2003; 58: 157-162.

65. Kumar A, Haery C, Parillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 364-376.

66.. MacLean LD, Mulligan WG, McLean APH, et al. Patterns of septic shock in man: a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967; 166: 543-562.

67. Krauz MM, Perel A, Eimerl D, et al. Cardiopulmonary effects of volume loading in patients with septic shock. *Ann Surg* 1977; 185: 429-434.

68. Ahmed AJ, Kruse JA, Haupt MT, et al. Hemodynamic responses to grampositive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 1520-1525.

69. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest* 1981; 80: 579-586.

70. de Backer D, Creteur J, Preiser J-C, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 98-104.

71. Young JD, Cameron EM. Dynamics of skin blood flow in human sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21: 669-74.

72. Young JD. The heart and the circulation in severe sepsis. *Br J Anaesth* 2004; 93: 114-120.

73. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.

74. Braumgartner J, Vaney C, Perret C. An extreme form of hyperdynamic syndrome in septic shock. *Intensive Care Med* 1984; 10: 245-249.
75. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-2338.
76. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 323-326.
77. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, et al. Multiple system organ failure. *Arch Surg* 1980; 115: 136-140.
78. Singh S, Evans TW. Organ dysfunction during sepsis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 349-360.
79. Boekstegers P, Weidenhofen S, Kapsner T, et al. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1994; 22: 640-650.
80. Buwalda M, Ince C. Opening microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28: 1208-1217.
81. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 1599-1608.
82. Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion* 2004; 4: 729-741.
83. Brealy D, Hargreaves I, Heales S, et al. Recovery from organ failure is associated with improved mitochondrial function in septic patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: S134.
84. Gellerich FN, Trumbeckaite S, Opalka JR, et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis. Evidence from bacteraemic baboons and endotoxaemic rabbits. *Biosci Rep* 2002; 22: 99-113.
85. Suliman HB, Carraway MS, Piantadosi CA. Postlipopolysaccharide oxidative damage on mitochondrial DNA. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 570-579.
86. Calvano SE, Xiao W, Richards DR, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005; 437: 1032-1037.
87. Janeway CA., Jr. 2001. Appendix III, p. 677–679. In C. A. Janeway Jr., P Travers, M. Walport, and M. J. Shlomchick (ed.), *Immunobiology*, 5th ed. Garland Publishing, New York, N.Y.

88. Βλαχογιαννόπουλος ΠΓ, Σαμάρκος Μ. Κυτταροκίνες: Δομή και λειτουργία. Εντατική θεραπεία Λοιμώξεις (7ο θεματικό συνέδριο) Εκδ. Πασχαλίδης 2004 σελ. 501-16 65
89. Rink L, Kirchner H. 1996. Recent Progress in the Tumor Necrosis Factor-Alpha Field. *International Archives of Allergy and Immunology*. 111 (3) : 199-209
90. Tracey K, Cerami A. 1994. Tumor Necrosis Factor: A Pleiotropic Cytokine and Therapeutic Target. *Annual Review of Medicine*. 45 : 491-503
91. Waage A.; Halstensen A.; Espevik T. Association between TNF in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet*, 1987, 1, 355-357.
92. Casey LC, R. A. Balk, and R. C. Bone. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann. Intern. Med.* 119: 771-778, 1993
93. Mozes T, S. Ben-Efraim C. J. A. M. Tak, J. P. C. Heiligers, P. R. Saxena, and I. L. Bonta. Serum levels of tumor necrosis factor determine the fatal or non-fatal course of endotoxic shock. *Immunol. Lett.* 27: 157-162, 1991
94. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, Harin RJ. Effect of Polyclonal Anti-TNF $\alpha$  Antibody on Endotoxic Shock in injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;234:470-474
95. Beutler B, Greenwald D, Hulmes J, Chang M., Pan Y, Mathison J, Ulevitch R., Cerami A. 1985a. Identity of Tumour Necrosis Factor and the Macrophage-Secreted Factor Cachectin. *Nature*. 316 (8): 552-554.
96. Beutler B, Milsark L., Cerami A. 1985b. Passive Immunization Against Cachectin/Tumor Necrosis Factor Protects Mice from Lethal Effects of Endotoxin. *Science* 229: 867-871.
97. Lundblad R., Ekstrom P and. Giercksky KE. Pentoxifylline improves survival and reduces tumor necrosis factor, interleukin-6, and endothelin-1 in fulminant intra-abdominal sepsis in rats. *Shock* 3: 210-215, 1995
98. Silva AT., Bayston KF and Cohen J. Prophylactic and therapeutic effects of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor- in experimental gram-negative shock. *J. Infect. Dis.* 162: 421-427, 1990
99. Tracey K., Fong Y, Hesse DG, Manogue KR., Lee AT, Kuo GC., Lowry SF., and Cerami, A. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*, 1987;330:662-664.

100. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin *Science*, 1985,229, 869-871.
- 101 Remick DG, Larrick J, Kunkel SL. Tumor necrosis factor-induced alterations in circulating leukocyte populations. *Biochem.Biophys.Res. Commun.*, 1986, 141, 818-824.
102. Remick DG, Kunkel RG, Larrick JW, Kunkel SL. Acute in vivo effects of human recombinant tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1987; 56: 583-90
- 103 Somers W, Stahl M, Sehra JS. 1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *EMBO J* 1997; 16: 989-997
- 104.Saito M, Yoshida K, Hibi M, Taga T, Kishimoto T. Molecular cloning of a murine IL-6 receptor-associated signal transducer, gp130, and its regulated expression in vivo. *J Immunol* 1992;148: 4066-4071
- 105.Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997;15:797-819
106. Magrangeas F, Boisteau O, Denis S, Jacques Y, Minvielle S. Negative cross-talk between interleukin-3 and interleukin-11 is mediated by suppressor of cytokine signalling-3 (SOCS-3). *Biochem J* 2001; 353: 223-230.
107. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei X-F, Achong MK. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998 Jan;101(2):311-20
108. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-53
109. Zeilder C, Kanz L, Hurluck KL, et al. In vivo effects of interleukin 6 on thrombopoiesis in healthy and irradiated primates. *Blood* 1992;80:2740-5
110. Chai, Z., S. Gatti, C. Toniatti, V. Poli, and T. Bartfai. Interleukin (IL)-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1b: a study on IL-6-deficient mice. *J. Exp. Med.* 1996;183:311-316,.
111. Leon. R., Kozak W, Peschon J and M. J. Kluger. Exacerbated febrile responses to LPS, but not turpentine, in TNF double receptor-knockout mice. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 41): R563-R569,

112. Shalaby MR, Waage A, Aarden L, Espevik T. Endotoxin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. *Clin. Immunol. And Immunopathology* 1989;53:488-98
113. Schindler R, Mancillia J, Endres S, Ghorbami R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin 6 (IL-6) IL-1 and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990;75:40-7
114. Kuhns DB, Alvord WG, Galin GI. Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. *Journal of Infectious Diseases* 1995;171:145-52
115. Creasey AA, Stevens P, Kenney J, Allison AC, Warren K, Catlett R, Hinshaw L, Taylor FB. Endotoxin and cytokine profile in plasma of baboons challenges with lethal and sublethal *Escherichia coli*. *Circulatory Shock* 1991;33:84-91
116. Moldawer LL, Copeland EM III. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997;79:1828-39
117. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207-15
118. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39:206Y217, 2004.
119. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J, Geneva Sepsis Network: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396Y402, 2001.
120. Steinmetz HAT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V: Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 171:225Y228, 1995.
121. LeMoine O, Deviere J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J, Goldman M, Benhamou JP: Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 20:819Y824, 1994.
122. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T: Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS.



Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA* 274:58Y65, 1995.

123 Schaper F, Gendo C, Eck M, et al. Activation of the protein tyrosine phosphatase SHP2 via the interleukin-6 signal transducing receptor protein gp130 requires tyrosine kinase Jak1 and limits acute-phase protein expression. *Biochem J* 1998;335(Pt 3): 557-565.

124 Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA. Increased plasma level of Interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;74:1704-10

125. Endo S Inada K, Inoue Y, Kuwata Y, Suzuki M, Yamashita H, Hoshi S, Yoshida M. Two types of septic shock classified by the plasma level of cytokines and endotoxin. *Circulatory Shock* 1992;38L: 264-7

126. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *Journal of Pediatrics* 1992;96:510-5

127. Damas P, Deloux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franshimont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Annals of Surgery* 1992;215:356-62

128. Goldie AS, Fearon KC, Ross JA, Barclay GR, Jackson RE, Grant IS, Ramsay G, Blyth AS, Howie JC. Natural cytokine antagonist and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group. *Journal of the American Medical Association* 1995;274:547-50

129. Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med.* 2000;26(suppl 1):S124-S128

130. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans: inhibition of inflammatory cytokines production and immune responses. *J Immunol* 1995;154:5492-9.

131. Huhn RD, Radwanski E, O'Connell SM, Sturgill MG, Clarke L, Cody RP, et al. Pharmacokinetics and immunomodulatory properties of intravenously administered recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Blood* 1996;87:699-705.

132. Tryzmel J, Miskolci V, Castro-Alcaraz S, Vancurova I, Davidson D. Interleukin-10 inhibits proinflammatory chemokine release by neutrophils of the newborn without suppression of nuclear factor- $\kappa$ B. *Pediatr Res* 2003;54:382-6.

133. Grimbaldston M et al (2007). "Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B". *Nature Immunology* 8: 1095-1104.
134. Bogdan, C., Y. Vodovotz, and C. Nathan. 1991. Macrophage deactivation by interleukin 10. *J. Exp. Med.* 174:1549–1555.
135. Cassatella, M. A., L. Meda, S. Bonora, M. Ceska, and G. Constantin. 1993. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1b in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* 178:2207–2211.
136. Howard, M., A. O'Garra, H. Ishida, R. de Waal Malefyt, and J. de Vries. 1992. Biological properties of interleukin 10. *J. Clin. Immunol.* 12:239–247.
137. Wang, P., P. Wu, J. C. Anthes, M. I. Siegel, R. W. Egan, and M. M. Billah. 1994. Interleukin-10 inhibits interleukin-8 production in human neutrophils. *Blood* 83:2678–2683.
138. Jenkins, J. K., M. Malyak, and W. P. Arend. 1994. The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1b production in human monocytes and neutrophils. *Lymphokine Cytokine Res.* 13:47–54.
139. Pradier O., C. Gerard, A. Delvaux, M. Lybin, D. Abramowicz, P. Capel, T. Velu, and M. Goldman. 1993. Interleukin-10 inhibits the induction of monocyte procoagulant activity by bacterial lipopolysaccharide. *Eur. J. Immunol.* 23:2700–2703.
140. Wendel A., Niehorster M, and G. Tiegs. 1991. Leukotrienes, oxygen radicals, and cytokines in septicemic mice, p. 269–276. In 42nd Colloquium Mosbach 1991: *Molecular Aspects of Inflammation*. Springer-Verlag KG, Heidelberg, Germany.
141. Standiford, T. J., R. M. Strieter, N. W. Lukacs, and S. L. Kunkel. 1995. Neutralization of IL-10 increases lethality in endotoxemia: cooperative effects of macrophage inflammatory protein-2 and tumor necrosis factor. *J. Immunol.* 155:2222.
142. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, and T. Velu. 1993. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J. Exp. Med.* 177:547.
143. Greenberger, M., R. M. Strieter, S. L. Kunkel, J. Danforth, R. Goodman, and T. J. Standiford. 1995. Neutralization of IL-10 increases survival in a murine model of *Klebsiella pneumoniae*. *J. Immunol.* 155:722.

144. Van der Poll, T., A. Marchant, C. Keogh, M. Goldman, and S. Lowry. 1996. Interleukin-10 impairs host defense in murine pneumococcal pneumonia. *J. Infect. Dis.* 174:994.
145. Rolph, P., I. Nakainz, A. Sampson-Johannes, S. Fong, D. Lowe, H. Min, and L. In. 1992. IL-10, T lymphocyte inhibitor of human blood cell production of IL-10. *J. Immunol.* 148:808.
146. Kasama, T., R. M. Strieter, N. W. Lukacs, M. D. Burdick, and S. L. Kunkel. 1994. Regulation of neutrophil-derived chemokine expression by IL-10. *J. Immunol.* 152:3559.
147. Laichalk, L. L., J. Danforth, and T. J. Standiford. 1996. Interleukin-10 inhibits neutrophil phagocytic and bactericidal activity. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 15:181.
148. Bone RC, Balk R, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992; 101:1644–55.
149. Rosenwasser, L.J. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 102 344-350 (1998).
150. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohouon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993, 341:515–518
151. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998, 24:888–889
152. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997, 25:607–613
153. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000, 28:977–983
154. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Eng J Med* 1998; 339: 746-754
155. Kuter DJ, Rosenberg RD; The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood.* 1995;85(10):2720
156. Zakyntinos SG, Papanikolaou S, Theodoridis T, Zakyntinos EG, Christopoulou-Kokkinou V, Katsaris G, Mavrommatis AC. Sepsis severity is the

major determinant of circulating thrombopoietin levels in septic patients. *Crit Care Med.* 2004;32(4):1004-10.

157. Gullo A, Iscra F, Capua GDI, et al. Sepsis and organ dysfunction: an ongoing challenge. *Minerva Anesthesiol.* 2005; 71:671–99.

158. Davis BH. Improved diagnostic approaches to infection/sepsis detection. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005; 5:193–207.

159. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005; 365:63–78

160. Bomela H, Ballot D, Cory B, Cooper P. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis.*2000; 19:531-535.

161. Benitz W,Han M,Madan A, Ramachandra P.Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection.*Pediatrics* 1988; 102: 965

162. Clyne B, Olshaker J.The C-reactive protein. *J. Emerg. Med.*1999; 17:1019-1025.

163. Pova P, Almeida E, Moreira P et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Medicine.*1998; 24:1052-1056

164. Hogarth M, Gallimore R,Savage P et al.Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1977;26:153-158

165. Fowlie P, Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F92-F98

166. Ng PC, Li K, Wong RP et al. Pro- inflammatory and anti – inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*2003; 88:F209- F213

167. Weitkamp J,Stuber F, Bartmann P. Pilot study assessing TNF gene polymorphism as a prognostic marker for disease progression in neonates with sepsis.*Infection* 2000; 28:92-96

168. Kabir K, Keller H, Grass G et al.Cytokines and chemokines in serum and urine as aearly predictors to indentify septic patients on intensive care unit. *Int.J. Mol. Med.*2003; 12:565-570.

169. Calvano SE, van der Poll T, Coyle SM, Barie PS, Moldawer LL, Lowry SF.Monocyte tumor necrosis factor receptor levels as a predictor of risk in human sepsis. *Arch.Surg.*1996;131: 434-437

170. Giannoudis P, Smith M, Evans R, Bellamy M, Guillou P. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta. Orthop. Scand.* 1998; 69:184-188
171. Antonelli M, Raponi G, Marino P et al. High IL-6 serum levels are associated with septic shock and mortality in septic patients with severe leukopenia due to hematological malignancies. *Scand. J. Infect. Dis.* 1995; 27:381-384
172. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ et al. Inflammatory cytokines, C-reactive protein and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133:257-262
173. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications and infection. *Clin. Chem* 2003; 49:60-68 (2003).
174. Doellner H, Arntzen K, Haereid P, Aag S, Austgulen R. IL-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J. Pediatr* 1998; 132:295-299
175. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 6 and interleukin 8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2001; 164:364-402
176. Spittler A, Razenberger M, Kupper H, et al. Relationship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties and cytokine production. *Clin. Infect. Dis* 2000; 31:1338-1342.
177. Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram negative versus gram positive bacteria. *Infect. Immun.* 2003; 71:5803-5813
178. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute phase protein. *J. Clin. Invest* 1997; 99:2930-2940
179. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokines profile. *J. Prenat. Med.* 2003; 31:60-68
180. Kallio R, Surcel H, Bloigu A, Syrjala H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2000; 36:889-894

181. Piesterl E, Staundinger T, Pettermann M, et al. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MRM II scores in patients with sepsis. *Am.J. Respir.Crit.Care. Med.* 1997;156:825-832
182. Jansen P, van der Pouw Kraan T, de Jong I et al. Release of IL-12 in experimental Escherichia Coli septic shock in baboons: relation to plasma levels of IL-10 and IFN- $\gamma$ . *Blood* 1996; 87: 5144-5151
183. Ji X, Yao T, Qin J, Wang S, Wang H, Yao K. Interaction between M-CSF and IL-10 on productions of IL-12 and IL-18 and expressions of CD14, CD23 and CD64 by human monocytes. *Acta Pharmacol.Sin* 2004;25:1361-1365
184. Williams L, Jarai G, Smith A, Finan P. IL-10 expression profiling in human monocytes. *J. leukoc. Biol.* 2002; 72: 800-809
185. van der Poll T, Barber AE, Coyle SM, Lowry SF. Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia- a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol.Metab* 1996; 81;3604-3606
186. van der Poll T, de Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF. Anti- inflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasma soluble interleukin(IL)-1 receptor Type II, IL-10 and IL-13. *J. Infect.Dis.* 1997; 175:18-122
187. Whang K, Steinwald P, White J et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998; 83:3296-3301
188. Somech R, Zakuth V, Assia A, Jurgenson U, Spirer Z. Procalcitonin correlates with C-reactive protein as an acute -phase reactant in pediatric patients. *Isr.Med.Assoc J.* 2000; 2:147-150
189. Luzzani A, Polari E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit.Care Med* 2003;31: 1737-1741
190. Sauer M, Tiede K, Fuchs D, Gruhn B, Berger D, Zintl F. Procalcitonin, C-reactive protein and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:1137-1142
191. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin.Infect Dis* 2004;39:206-217

192. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit. Care Med* 2004;32:1166-9.
- 192a. Perner A, Gordon AC, De Backer D, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med* 2016; 42:1958–69.
- 192b. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and costs of sepsis in the United States – An analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit Care Med* 2018; 46: 1889-97.
- 192c. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bellomo R, Bernard GB, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis – 3). *JAMA* 2016; 315: 801-10.
- 192d. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010; 376: 1339-46.
- 192e. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762–74.
- 192f. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, et al. Assessment of definition and clinical criteria for septic shock. *JAMA* 2016; 315: 775–787.
- 192g. Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest* 2018; 153: 34-38.
193. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. Trem-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001; 410:1103-1107
194. Knaus WA, Draper EA, Wanger D. et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829
195. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GB, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score. A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652
196. Vincent JL, de Mondonca A, Cantraine F. et al. Use of SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.

- 196a. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 720-3.
- 196b. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982; 143: 29–36
197. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ Jr, Faist E, Reinhart K. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. . *Crit Care Med.* 2003;31: 1560-7.
198. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707-10.
199. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001; 286: 1754-8.
200. F G Chen, K F Koh Septic shock in a surgical intensive care--validation of multiorgan and APACHE II scores in predicting outcome. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore.* 08/1994; 23(4):447-51.
201. Ho KM, Dobb GJ, Knuiman M, Finn J, Lee KY, Webb SA. A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Critical Care* 2006, 10:R4
202. Wiskirchen DE, Kuti JL, Nicolau DP Acute physiology and chronic health evaluation II score is a better predictor of mortality than IBMP-10 in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Sep;55(9):4170-5
203. Mann SL, Marshall MR, Holt A, Woodford B, Williams AB Illness severity scoring for Intensive Care at Middlemore Hospital, New Zealand: past and future. *N Z Med J.* 2010 Jun 11;123(1316):47-65
204. Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *Coll Physicians Surg Pak.* 2011 Jan;21(1):4-8



205. Bhadade RR, de Souza RA, Harde MJ, Khot A. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute lung injury and ARDS. *J Postgrad Med.* 2011 Oct-Dec;57(4):286-90
206. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720–3; erratum 1989;139:1065
207. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax.* 2002 May;57(5):452-8
208. Uma Krishna, Suresh P. Joshi, and Mukesh Mod. An evaluation of serial blood lactate measurement as an early predictor of shock and its outcome in patients of trauma or sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2009 Apr-Jun; 13(2): 66–73.
209. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, Torres A. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007 Apr; 33(4):575-90.
210. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
211. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296–327
212. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care.* 2004;8:R60–R65
213. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983;11:449–51.
214. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma.* 1993;35:584–8. discussion 588-9

215. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(1):33-44.
216. Heffner JE. Platelet-neutrophil interactions in sepsis--platelet guilt by association?. *Intensive Care Med.* 1997 Apr;23(4):366-8.
217. Gawaz M, Fateh-Moghadam S, Pilz G, Gurland HJ, Werdan K. Platelet activation and interaction with leucocytes in patients with sepsis or multiple organ failure. *Eur J Clin Invest.* 1995 Nov;25(11):843-51.
218. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 1997 Apr;23(4):379-85.
219. Taniguchi T, Takagi D, Takeyama N, Kitazawa Y, Tanaka T. Platelet size and function in septic rats: changes in the adenylate pool. *J Surg Res.* 1990 Nov;49(5):400-7.
220. Edward G. Wittels, Robert D. Siegel, and Eric M. Mazur Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Setting. *J Intensive Care Med* September 1990 5: 224-240
221. François B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med.* 1997 Aug;103(2):114-20.
222. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002 Apr;30(4):753-6.
223. Stéphan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest.* 1999 May;115(5):1363-70.
224. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995 Sep 27;274(12):968-74.
225. Breslow A, Kaufman RM, Lawsky AR. The effect of surgery on the concentration of circulating megakaryocytes and platelets. *Blood.* 1968 Sep;32(3):393-401.
226. Fagher B, Sjögren A, Sjögren U. Platelet counts in myocardial infarction, angina pectoris and peripheral artery disease. *Acta Med Scand.* 1985;217(1):21-6.

227. Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG, Porte RJ, Zwaveling JH, Paling JC, The TH. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med*. 2000 Dec;28(12):3843-6.
228. Smith-Erichsen N. Serial determinations of platelets, leucocytes and coagulation parameters in surgical septicemia. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1985;178:7-14.
- 228a. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*. 2005 Feb;33(2):341-8
229. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood*. 1987 Feb;69(2):381-7.
230. Loskutoff DJ, Schleef RR. Plasminogen activators and their inhibitors *Methods Enzymol*. 1988;163:293-302.
231. Wilde JT, Roberts KM, Greaves M, Preston FE Association between necropsy evidence of disseminated intravascular coagulation and coagulation variables before death in patients in intensive care units. *J Clin Pathol*. 1988 Feb;41(2):138-42.
232. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos SG. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001 Dec;27(12):1853-9. Epub 2001 Nov 10
233. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. *Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):699-709
234. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm277114.htm> (προσβαση:22/1/2013)
235. Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005 Mar;100 Suppl 1:217-21. Epub 2005 Jun 14.
236. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A 2000. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 181: 176-180.
237. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E 1993. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 103: 565-575.

238. Tanaka H, Ishikawa K, Nishino M, Shimazu T, Yoshioka T 1996. Changes in granulocyte colony-stimulating factor concentration in patients with trauma and sepsis. *J Trauma* 40: 718-725.
239. McAllister SK, Bland LA, Arduino MJ, Wenger PN, Jarvis WR. Patient cytokine response in transfusion-associated sepsis. *Infection and Immunity* 1994; 62: 2126–2128.
240. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vanderbeeke P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T. Interleukin-10 reduces the release of tumour necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *Journal of Experimental Medicine* 1993; 177: 547–550.
241. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet* 1994; 343: 707–708.
242. van Deuren M, van der Ven -Jon gekrijg J, Bartelink AKM, van Dalen R, Sauerwein RW, van der Meer JWM. Correlation between proinflammatory cytokines and anti-inflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *Journal of Infectious Diseases* 1994; 172: 433–439
243. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumour necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Critical Care Medicine* 1993; 21: S447–463.
244. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 771–778.
- 245 Martin C, Sauz P Mege JL, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Prognostic value of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Medicine* 1994; 20: 272–277.