

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Απ. Αρμαγανίδης**










**Η ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ  
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕ ΣΥΝΟΔΟ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ**

**ΒΙΤΩΡΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**  
**ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ, 2020**

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

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



Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής	25/06/2012
Ημερομηνία κατάθεσης θέματος και πρωτοκόλλου διδακτορικής διατριβής	05/11/2012
Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου	24/02/2014
Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου	16/10/2015
Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου	26/02/2018
Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής	29/12/2020

#### Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Καθηγητής Ηρακλής Τσαγκάρης, Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ
2. Καθηγητής Ευάγγελος Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
3. Καθηγητής Απόστολος Αρμαγανίδης

#### Επταμελής εξεταστική επιτροπή

1. Καθηγητής Ηρακλής Τσαγκάρης
2. Καθηγητής Ευάγγελος Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
3. Καθηγητής Απόστολος Αρμαγανίδης
4. Καθηγητής Στυλιανός Ορφανός
5. Καθηγητής Γεώργιος Δημόπουλος
6. Καθηγητής Ευάγγελος Μισιακός
7. Αναπληρωτής Καθηγητής Αντώνιος Παπαδόπουλος

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΡΙΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 18/6/2021

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: ΑΡΙΣΤΑ

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης

*Στη μητέρα μου,*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b>	7
<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	23
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	25
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	26
<b>2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</b>	28
<b>3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ</b>	30
3.1 Βλάβη ιστών και οργάνων	30
3.2 Διαταραχές σε κυτταρικό και οριακό επίπεδο	33
<b>4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ</b>	35
<b>5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ</b>	38
5.1 Προκαλσιτονίνη (PCT)	41
5.1.1 Βιολογικά χαρακτηριστικά	41
5.1.2 Διάγνωση, καθορισμός βαρύτητας και πρόγνωσης	46
5.1.3 Πρόβλεψη μικροβαιμίας και καθορισμός παθογόνου	47
5.1.4 Συσχέτιση με εστία λοίμωξης και ειδικές ομάδες ασθενών	48
5.1.5 Καθοδήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας	51
5.2 Διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1, παρόμοια με την fms ( Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)	58
5.2.1 Βιολογικά χαρακτηριστικά	59
5.2.2 Χρήση ως βιοδείκτης	60
5.3 Ανθρώπινος πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (Placental Growth Factor, PIGF)	63

5.3.1 Βιολογικά χαρακτηριστικά	63
5.3.2 Κλινική χρησιμότητα	66
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	69
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	69
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	70
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	74
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	92
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	95
<b>ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ABSTRACT</b>	97
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	98

## ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

<b>ΟΝΟΜΑ</b>	Βασίλειος
<b>ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	Βιτώρος
<b>ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ</b>	Δημήτριος
<b>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ</b>	26 Μαΐου 1983
<b>ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ</b>	Αθήνα
<b>E-MAIL</b>	bill.vitoros@gmail.com

### ΜΕΣΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- ✓ Απόφοιτος 3<sup>ου</sup> Ενιαίου Λυκείου Ζωγράφου. Βαθμός «Άριστα» 18,8

### ΑΝΩΤΑΤΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- ✓ Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Βαθμός «Λίαν Καλώς» 7,33
- ✓ Υποψήφιος διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Ιούνιο 2012. Θέμα διατριβής: Η ανοσιακή απάντηση του ξενιστή στο σηπτικό σύνδρομο με συνοδό μικροβαιμία.

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- ✓ Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge

### ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ

- ✓ Άριστη γνώση Microsoft Windows, Word, Excel, PowerPoint, Access, SPSS, Linux, Internet.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 1. 9 Μαρτίου 2020 – παρούσα ημέρα:** Επιμελητής Β' Παθολογίας, Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Γενικό Νοσοκομείο Θριάσιο.
- 2. 6 Μαΐου 2019 – 8 Μαρτίου 2020:** Επικουρικός ιατρός Παθολογίας, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θριάσιο.
- 3. 20 Μαρτίου 2017 – 5 Μαΐου 2019:** Εξειδικευόμενος Εντατικολογίας, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θριάσιο.
- 4. 22 Ιουλίου 2011 – 19 Μαρτίου 2017:** Ειδικευόμενος Παθολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θριάσιο.
- 5. 22 Σεπτεμβρίου 2010 – 21 Ιουνίου 2011:** Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου, Περιφερικό Ιατρείο Υπάτης και Κέντρο Υγείας Μακρακώμης.
- 6. 22 Ιουνίου 2010 – 22 Σεπτεμβρίου 2010:** Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας.
- 7. 22 Ιουλίου 2008 – 12 Μαΐου 2009:** Ιατρός ΣΤΕΠ, 88ο Τάγμα Υγειονομικού, Λήμνος.



**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ  
ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

**1. Progression into sepsis: an individualized process varying by the interaction of comorbidities with the underlying infection**

Dimitrios Sinapidis, Vassileios Kosmas, Vasileios Vitoros, Ioannis M. Koutelidakis, Aikaterini Pantazi, Aggelos Stefos, Konstantinos E. Katsaros, Karolina Akinosoglou, Magdalini Bristianou, Konstantinos Toutouzias, Michael Chrisofos and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis  
BMC Infectious Diseases (2018) 18:242

**2. Individualized significance of the -251 A/T single nucleotide polymorphism of interleukin-8 in severe infections.**

M. D. Georgitsi & V. Vitoros & C. Panou & I. Tsangaris & E. Aimoniotou & N. K. Gatselis & E. Chasou & G. Kouliatsis & K. Leventogiannis & D. Velissaris & E. Belesiotou & O. Dioritou-Aggaliadou & E. Giannitsioti & M. G. Netea & E. J. Giamarellos-Bourboulis & G. Giannikopoulos & Z. Alexiou & N. Voloudakis & A. Koutsoukou & on behalf of the Hellenic Sepsis Study Group  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2016) 35:563–570

**3. The level of endotoxemia in sepsis varies in relation to the underlying infection: Impact on final outcome.**

Ioannis Kritselisa, Vassiliki Tzanetakou, Georgios Adamisc, George Anthopoulosd, Eleni Antoniadoue, Magdalini Bristianou, Anastasia Kotanidou, Michail Lignosh, Kostantinos Polyzosi, Theodoros Retsas, Panagiota Sassopoulou, Andrianna I. Papaioannou, Dimitrios Sinapidis, Kalliopi Sereti, Vasileios Vitoros, Panagiotis Ghanasa, Charalambos Gogos, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis  
Immunology Letters 152 (2013) 167– 172

**4. Φυματίωση πεπτικού συστήματος σε οικονομικούς μετανάστες.**

Αλεξίου Ν, Τσιρώνης Γ, Βιτώρος Β, Παντελίδου Η, Καλλιέρης Φ, Κουπετώρη Μ, Αλεξίου Ζ, Παπαδέλη Δ, Δουρίδας Γ, Πιερρακάκης Σ, Συμπάρδη Σ.  
Annals of Gastreterology (Abstracts of 32nd Hellenic Congress of Gastreterology, November 29-December 1, 2012, Athens).

**5. Οξύ χολοστατικό σύνδρομο από αντιαρρυθμική αγωγή σε υπέρηχρο ασθενή.**

Νικόλαος Αλεξίου, Μαρίνα Κουπετώρη, Βασίλειος Βιτώρος, Ειρήνη Κοτινά, Φώτης Καλλιέρης, Ζωή Αλεξίου, Στυλιανή Συμπάρδη

Annals of Gastreterology (Abstracts of 32<sup>nd</sup> Hellenic Congress of Gastreterology, November 29-December 1, 2012, Athens).

**6. Σπάνιο αίτιο επίμονου διαρροϊκού συνδρόμου με δυσκολία τεκμηρίωσης: μυελοειδής καρκίνος θυρεοειδούς.**

N. Αλεξίου, Β.Βιτώρος, Ε.Κοτινά, Π.Κουρουτού, Α.Ιωάννου, Γ.Τσιρώνης, Α.Αξιώτη, Ε.Σκούρα, Α. Μακίνα, Μ. Κουπετώρη, Σ.Συμπάρδη  
Annals of Gastreterology (Abstracts of 33<sup>nd</sup> Hellenic Congress of Gastreterology, December 5-7, 2013, Thessaloniki)

**7. Λοίμωξη από *Clostridium Difficile*: Συχνότητα, κλινική εικόνα, διάγνωση, έκβαση σε Παθολογικό τμήμα δευτεροβάθμιου νοσοκομείου**

Β.Βιτώρος, Ν.Αλεξίου, Ε.Σκούρα,Ε.Κοτινά,Π.Κουρουτού, Α.Ιωάννου, Α.Αξιώτη, Γ.Τσιρώνης,Η-Μ Παντελίδου, Μ. Κουπετώρη, Α.Μακίνα, Σ.Συμπάρδη.  
Annals of Gastreterology (Abstracts of 33<sup>nd</sup> Hellenic Congress of Gastreterology, December 5-7, 2013, Thessaloniki).

**8. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις παγκρεατικού ασκίτη σε παθολογική κλινική 2θμιου νοσοκομείου.**

Νικόλαος Αλεξίου, Ειρήνη Σκούρ<sup>1</sup>,Αλκιβιάδης Ιωάννου,Ειρήνη Κοτινά,Βασίλειος Βιτώρος, Γεώργιος Μαϊκαντής,Άννα Μακίνα,Μαρίνα Κουπετώρη, Δέσποινα Παπαδέλη, Στυλιανή Συμπάρδη  
Annals of Gastreterology (Abstracts of 34<sup>nd</sup> Hellenic Congress of Gastreterology, December 4-6, 2014, Athens).

**9. Ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα σε παθολογική κλινική 2θμιου νοσοκομείου κατά το πρώτο εξάμηνο 2014.**

Νικόλαος Αλεξίου, Αλκιβιάδης Ιωάννου, Βασίλειος Βιτώρος, Ειρήνη Κοτινά, Ειρήνη Σκούρα, Παρασκευή Κουρουτού, Δέσποινα Παπαδέλη, Στυλιανή Συμπάρδη  
Annals of Gastreterology (Abstracts of 34<sup>nd</sup> Hellenic Congress of Gastreterology, December 4-6, 2014, Athens).

**ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ POSTERS**

**1. Αιφνίδια αύξηση των διηθητικών λοιμώξεων από MRSA κοινότητας τους χειμερινούς μήνες του 2011.**

Σ.Συμπάρδη <sup>1</sup>, Α.Μακίνα <sup>2</sup>, Α.Μ.Κακαβέση <sup>2</sup>, Ι.Κόντος <sup>2</sup>, Μ.Ζαρομυτίδου <sup>2</sup>, Β.Βιτώρος <sup>1</sup>, Η.Παντελίδου <sup>1</sup>, Γ.Τσιρώνης <sup>1</sup>, Φ.Καλλιέρης <sup>1</sup>

,Μ.Κουπετώρη<sup>1</sup>, Ζ.Αλεξίου<sup>1</sup>, Ν.Αλεξίου<sup>1</sup>, Ζ.Σάλεμ<sup>3</sup>, Κ.Τζιβεριώτης<sup>3</sup>, Ε. Τρίκκα-Γραφάκου<sup>3</sup>, Γ.Καραχάλιος<sup>2</sup>  
1 Α΄ Παθολογική Κλινική, 2 Β΄ Παθολογική Κλινική, 3 Μικροβιολογικό Εργαστήριο Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

*12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, 3-5 Φεβρουαρίου 2012, ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα.*

**2. Εμπύρετο σε ασθενή μετά από ενδοκυστικές εγχύσεις με BCG για Ca ουροδόχου κύστεως.**

Τσιρώνης Γεώργιος, Βιώρος Βασίλειος, Παντελίδου Ηλιάννα- Μαρία, Παντελίδη Μαρία, Κουπετώρη Μαρίνα, Αλεξίου Νικόλαος, Αλεξίου Ζωή, Συμπάρδη Στυλιανή  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ε. Θριάσιο

*18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 18-20 Οκτωβρίου 2012, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**3. Νεφρωσικό σύνδρομο, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και σκληρυντική χολαγγειίτιδα, στα πλαίσια αυτοάνοσης IgG4 σκληρυντικής νόσου.**

Παντελίδου Ηλιάννα, Λεγκάκου Λεώνη, Παντελίδη Μαρία, Βιώρος Βασίλειος, Αλεξίου Νικόλαος, Κουπετώρη Μαρίνα, Αλεξίου Ζωή, Συμπάρδη Στυλιανή, Πανουτσόπουλος Γεώργιος  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 18-20 Οκτωβρίου 2012, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**4. Νεώτερα αντιψυχωσικά φάρμακα και κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο. περιγραφή περίπτωσης.**

Αλεξίου Νικόλαος, Κουρουτού Παρασκευή, Παντελίδου Ηλιάννα, Κοτινά Ειρήνη, Τσιρώνης Γεώργιος, Κουπετώρη Μαρίνα, Αλεξίου Ζωή, Συμπάρδη Στυλιανή  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 18-20 Οκτωβρίου 2012, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**5. Συστηματικές εκδηλώσεις φυματίωσης σε οικονομικούς μετανάστες (πρόσφατη εμπειρία πρώτου εξαμήνου 2012 σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο)**

Αλεξίου Νικόλαος<sup>1</sup>, Βιώρος Βασίλειος<sup>1</sup>, Τσιρώνης Γεώργιος<sup>1</sup>, Παναγοπούλου Παναγιώτα<sup>1</sup>, Παντελίδη Μαρία<sup>1</sup>, Κουπετώρη Μαρίνα<sup>1</sup>, Αλεξίου Ζωή<sup>1</sup>, Παλυβός Λάμπρος<sup>2</sup>, Δουρίδας Γεώργιος<sup>2</sup>, Πιερρακάκης Στέφανος<sup>2</sup>, Συμπάρδη Στυλιανή<sup>1</sup>

1 Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο 2 Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 18-20 Οκτωβρίου 2012, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**6. Φυματίωση πεπτικού συστήματος σε οικονομικούς μετανάστες.**

Αλεξίου Ν.<sup>1</sup>, Τσιρώνης Γ.<sup>1</sup>, Βιτώρος Β.<sup>1</sup>, Παντελίδου Η.<sup>1</sup>, Καλλιέρης Φ.<sup>1</sup>, Κουπετώρη Μ.<sup>1</sup>, Αλεξίου Ζ.<sup>1</sup>, Παπαδέλη Δ.<sup>3</sup>, Παλυβός Λ.<sup>2</sup>, Δουρίδας Γ.<sup>2</sup>, Πιερρακάκης Σ.<sup>2</sup>, Συμπάρδη Σ.<sup>1</sup>

1 Α΄ Παθολογική Κλινική Γ. Ν. Ελευσίνας Θριάσιο, 2 Χειρουργική Κλινική Γ. Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

3 Γαστρεντερολογικό Ιατρείο Γ. Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*32ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 29 Νοεμβρίου – 1 Δεκεμβρίου 2012, Ξενοδοχείο Athens Hilton.*

**7. Οξύ χολοστατικό σύνδρομο από αντιαρρυθμική αγωγή σε υπέρηχρο ασθενή.**

Αλεξίου Ν., Κουπετώρη Μ., Βιτώρος Β., Κοτινά Ε., Καλλιέρης Φ., Αλεξίου Ζ., Συμπάρδη Σ.

Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ. Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*32ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 29 Νοεμβρίου – 1 Δεκεμβρίου 2012, Ξενοδοχείο Athens Hilton.*

**8. Μυοϊνοβλαστικός όγκος νεφρού, παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού.**

Γ. Τσιρώνης, Μ. Παντελίδη, Η. Παντελίδου, Χ. Φωτακοπούλου, Ε.Κοτινά, Β. Βιτώρος, Β. Κουρουτού, Μ. Ποιμινίδη, Μ. Σαρητζόγλου, Ζ. Αλεξίου, Μ. Κουπετώρη, Ν. Αλεξίου, Σ. Συμπάρδη

Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝΕ Θριάσιο

*6ο Συνέδριο Ογκολογίας, Αθήνα 30 Νοεμβρίου – 1 Δεκεμβρίου 2012, Αίγλη Ζαππείου.*

**9. Πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση: καταγραφή τεκμηριωμένων περιστατικών στο Θριάσιο νοσοκομείο στην τελευταία 2ετία (2011 & 2012).**

Ν. Αλεξίου,<sup>1</sup> Α. Μακίνα,<sup>2</sup> Γ. Τσιρώνης,<sup>1</sup> Β. Βιτώρος,<sup>1</sup> Ε. Κοτινά,<sup>1</sup> Π. Κουρουτού,<sup>1</sup> Χ. Φωτακοπούλου,<sup>1</sup> Θ. Πλακιά,<sup>3</sup> Γ. Παπαδιά,<sup>3</sup> Μ. Κουπετώρη,<sup>1</sup> Ζ. Αλεξίου,<sup>1</sup> Κ. Ηλιοπούλου,<sup>2</sup> Ε. Ρούλια,<sup>2</sup> Σ. Τραγάρας,<sup>3</sup> Σ. Συμπάρδη<sup>1</sup>

1 Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ. Ν. Ελευσίνας Θριάσιο 2 Β΄ Παθολογική Κλινική, Γ. Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

3 Πνευμονολογική Κλινική, Γ. Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, Αθήνα 22-24 Φεβρουαρίου 2013, Ξενοδοχείο Divani Caravel.

**10. Συνύπαρξη κακοήθους αναιμίας και αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε παρατεινόμενο εμπύρετο από οξεία- επιμένουσα λοίμωξη με *Coxiella Burnetti*.**

Νικόλαος Αλεξίου, Ειρήνη Κοτινά, Παναγιώτα Παναγοπούλου, Βασίλειος Βιτώρος, Παρασκευή Κουρουτού, Χριστίνα Φωτακοπούλου, Μαρίνα Κουπετώρη, Στυλιανή Συμπάρδη.

Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, Αθήνα 22-24 Φεβρουαρίου 2013, Ξενοδοχείο Divani Caravel.

**11. Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο sweet) και μεικτή κρουσφαιριναιμία κατά τη διαδρομή χρόνιας ηπατίτιδας C.**

Βασίλειος Βιτώρος<sup>1</sup>, Νικόλαος Αλεξίου<sup>1</sup>, Ειρήνη Κοτινά<sup>1</sup>, Μαρίνα Κουπετώρη<sup>1</sup>, Ζωή Αλεξίου<sup>1</sup>, Γεωργία Λιάπη<sup>3</sup>, Ελένη Κλήμη<sup>2</sup>, Στυλιανή Συμπάρδη<sup>1</sup>.

1 Α΄ Παθολογική Κλινική 2 Δερματολογικό Εξ. Ιατρείο, 3 Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Θριάσιο

13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, Αθήνα 22-24 Φεβρουαρίου 2013, Ξενοδοχείο Divani Caravel.

**12. Λοίμωξη από *Clostridium difficile*: συχνότητα, κλινική εικόνα, διάγνωση, έκβαση σε παθολογικό τμήμα δευτεροβαθμίου νοσοκομείου.**

Β. Βιτώρος, Ν. Αλεξίου, Ε. Σκούρα, Ε. Κοτινά, Π. Κουρουτού, Α. Ιωάννου, Α. Αξιώτη, Γ. Τσιρώνης, Η. Παντελίδου, Μ. Κουπετώρη, Α. Μακίνα, Σ. Συμπάρδη

Α΄ Παθολογική Κλινική ΓΝ ΘΡΙΑΣΙΟ

33ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη 5-7 Δεκεμβρίου 2013.

**13. Σπάνιο αίτιο επίμονου διαρροϊκού συνδρόμου με δυσκολία τεκμηρίωσης: μυελοειδής καρκίνος θυρεοειδούς.**

Ν. Αλεξίου, Β. Βιτώρος, Ε. Κοτινά, Π. Κουρουτού, Α. Ιωάννου, Γ. Τσιρώνης, Α. Αξιώτη, Ε. Σκούρα, Α. Μακίνα, Μ. Κουπετώρη, Σ. Συμπάρδη

Α΄ Παθολογική Κλινική. Γ.Ν. Θριάσιο

**14. Σπάνιο αίτιο εγκεφαλοπάθειας σε νεαρό ασθενή: διαταραχές του κύκλου της ουρίας.**

Αλεξίου Νικόλαος, Κοτινά Ειρήνη, Παντελίδου Ηλιάννα-Μαρία, Βιτώρος Βασίλειος, Τσιρώνης Γεώργιος, Φωτακοπούλου Χριστίνα, Κουπετώρη Μαρίνα, Αλεξίου Ζωή, Συμπάρδη Στυλιανή  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Θριάσιο

*19ο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 11-14 Δεκεμβρίου 2013, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**15. Εξωπνευμονική εκδήλωση λεγισινέλλωσης με απουσία πνευμονίας: μια σπάνια κλινική οντότητα.**

Αλεξίου Νικόλαος, Βιτώρος Βασίλειος, Παντελίδου Ηλιάννα, Κουρουτού Παρασκευή, Ιωάννου Αλκιβιάδης, Τσιρώνης Γεώργιος, Αξιώτη Αργυρώ, Σκούρα Ειρήνη, Μακίνα Άννα, Κουπετώρη Μαρίνα, Συμπάρδη Στυλιανή  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Θριάσιο

*19ο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 11-14 Δεκεμβρίου 2013, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**16. Σπλαγγχνική λειψμανίαση το 2013: διάσταση κλινικών - εργαστηριακών ευρημάτων σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς.**

Κουρουτού Παρασκευή, Αλεξίου Νικόλαος, Ιωάννου Αλκιβιάδης, Βιτώρος Βασίλειος, Σκούρα Ειρήνη,  
Κουπετώρη Μαρίνα, Συμπάρδη Στυλιανή  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Θριάσιο

*19ο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 11-14 Δεκεμβρίου 2013, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**17. Μυελοειδής καρκίνος θυρεοειδούς σε μεσήλικα άνδρα, εμφανιζόμενος ως χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο – Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού.**

Γεώργιος Τσιρώνης, Ειρήνη Σκούρα, Νικόλαος Αλεξίου, Βασίλειος Βιτώρος, Ειρήνη Κοτινά, Παρασκευή Κουρουτού, Αλκιβιάδης Ιωάννου, Αργυρώ Αξιώτη, Άννα Μακίνα, Μαρίνα Κουπετώρη, Μαυρογιάννη Παναγιώτα, Δέσποινα Παπαδέλλη, Στυλιανή Συμπάρδη  
Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝΕ Θριάσιο

*7ο Συνέδριο Ογκολογίας στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, Αθήνα 13-14 Δεκεμβρίου 2013, Ξενοδοχείο Athens Hilton.*

- 18. Ελονοσία με συνύπαρξη αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας.**  
Ν.Αλεξίου, Β.Βιτώρος, Γ.Τσιρώνης, Η.Παντελίδου, Χ.Φωτακοπούλου,  
Ε.Κοτινά,Μ. Κουπετώρη, Ζ. Αλεξίου, Σ. Συμπάρδη  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Θριάσιο

*39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 2013.*

- 19.Επανεμφάνιση οξείας Βρουκέλλωσης: εμπειρία πρώτου εξαμήνου 2013 σε παθολογική κλινική τριτοβάθμιου νοσοκομείου.**

Αλεξίου Νικόλαος, Κοτινά Ειρήνη, Κουρουτού Παρασκευή, Βιτώρος Βασίλειος, Αξιώτη Αργυρώ, Μακίνα Άννα, Σκούρα Ειρήνη, Κουπετώρη Μαρίνα, Συμπάρδη Στυλιανή  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ελευσίνας Θριάσιο

*6ο Πανελλήνιο συνέδριο ελέγχου λοιμώξεων.*

- 20.Σπάνιο αίτιο μη αιμορραγικού ασκίτη: μεσοθηλίωμα περιτοναίου.**

Ν. Αλεξίου, Χ.Φωτακοπούλου, Γ. Τσιρώνης, Η. Παντελίδου, Β. Βιτώρος, Π. Κουρουτού, Μ. Κουπετώρη, Ζ. Αλεξίου, Σ. Συμπάρδη  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Θριάσιο

*39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 2013.*

- 21.Φυματίωση ΚΝΣ σε γυναίκα με ΧΝΑ και ΣΔ τύπου 2.**

Α.Μακίνα, Ε.Σκούρα, Β.Βιτώρος, Π.Κουρουτού, Ν.Αλεξίου, Ε. Κοτινά, Ε.Λιακοπούλου, Μ.Κουπετώρη, Σ.Συμπάρδη  
Α΄ Παθολογική Κλινική Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

*14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, Αθήνα 7-9 Μαρτίου 2014, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

- 22.Acinetobacter Baumannii ανθεκτικό στην κολιμυκίνη (περιγραφή δυο περιπτώσεων).** Ε.Σκούρα<sup>1</sup>,Β.Βιτώρος<sup>1</sup>,Α.Μακίνα<sup>1</sup>,Ν.Αλεξίου<sup>1</sup>, Α.Ιωάννου<sup>1</sup>, Ε.Λιακοπούλου<sup>1</sup>, Κ.Τσιβεριώτης<sup>2</sup>, Ν.Χαραλαμπάκη<sup>2</sup>, Ε.Τρίκκα-Γραφάκου<sup>2</sup>, Σ.Συμπάρδη<sup>1</sup>

1 Α΄ Παθολογική Κλινική, 2 Μικροβιολογικό Εργαστήριο Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

*14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, 7-9 Μαρτίου 2014, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

- 23.Νεφρωσικό σύνδρομο-λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα ως εκδήλωση δευτερογόνου σύφιλης. Περιγραφή ενδιαφέρουσας περίπτωσης.**

Β.Βιτώρος<sup>1</sup>, Ν.Αλεξίου<sup>1</sup>, Α.Ιωάννου<sup>1</sup>, Ε.Κοτινά<sup>1</sup>, Π.Κουρουτού<sup>1</sup>, Α.Αξιώτη<sup>1</sup>, Α.Μακίνα<sup>1</sup>, Ε.Σκούρα<sup>1</sup>, Μ.Κουπετώρη<sup>1</sup>, Γ.Λιάπη<sup>3</sup>, Σ.Πάλλα<sup>2</sup>, Ε.Πολίτης<sup>2</sup>, Σ.Συμπάρδη<sup>1</sup>

1 Α΄ Παθολογική Κλινική, 2 Νεφρολογικό Τμήμα 3 ΠαθολογοΑνατομικό Εργαστήριο ΓΝ ΘΡΙΑΣΙΟ

*40ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 14-17 Μαΐου 2014, Hilton, Αθήνα.*

**24. Νόσος Kikuchi σε νέο ασθενή. Περιγραφή σπάνιας περίπτωσης τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας.**

Ε.Κοτινά<sup>1</sup>, Ν.Αλεξίου<sup>1</sup>, Β.Βιτώρος<sup>1</sup>, Α.Οικονόμου<sup>3</sup>, Α.Καλλίτσης<sup>3</sup>, Γ.Λιάπη<sup>2</sup>, Σ.Συμπάρδη<sup>1</sup>

1 Α΄ Παθολογική Κλινική, 2 Παθολογοανατομικό Εργαστήριο 3 ΩΡΛ Κλινική, Γ.Ν. Θριασίου

*40ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 14-17 Μαΐου 2014, Ξενοδοχείο Athens Hilton*

**25. Λοίμωξη από *Acinetobacter Baumannii* με αντοχή στην κολιμυκίνη. Περιγραφή ενδιαφέρουσας περίπτωσης.**

Β.Βιτώρος<sup>1</sup>, Α.Ιωάννου<sup>1</sup>, Ε.Σκούρα<sup>1</sup>, Ν. Αλεξίου<sup>1</sup>, Λ.Παλυβός<sup>2</sup>, Κ.Μιχοπούλου<sup>2</sup>, Γ. Δουλγεράκης<sup>2</sup>, Ε.Τρίκκα-Γραφάκου<sup>3</sup>, Σ.Συμπάρδη<sup>1</sup>

1 Α΄ Παθολογική Κλινική, 2 Γενική Χειρουργική, 3 Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

*8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Αθήνα 29-31 Μαΐου 2014, Μέγαρο Μουσικής.*

**26. Υποτροπιάζουσα μικροβιαμία από οξυγονοάντοχο *Clostridium Tertium* σε μη ουδετεροπενικό ασθενή.**

Β.Βιτώρος, Ε.Κοτινά, Α.Ιωάννου, Π.Κουρουτού, Μ.Φώτση, Ν.Αλεξίου, Α.Μακίνα, Μ.Κουπετώρη, Σ.Συμπάρδη

Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

*8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Αθήνα 29-31 Μαΐου 2014, Μέγαρο Μουσικής.*

**27. Ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα σε παθολογική κλινική 2θμιου νοσοκομείου κατά το πρώτο εξάμηνο 2014.**

Νικόλαος Αλεξίου<sup>1</sup>, Αλκιβιάδης Ιωάννου<sup>1</sup>, Βασίλειος Βιτώρος<sup>1</sup>, Ειρήνη Κοτινά<sup>1</sup>, Ειρήνη Σκούρα<sup>1</sup>, Παρασκευή Κουρουτού<sup>1</sup>, Δέσποινα Παπαδέλη<sup>2</sup>, Στυλιανή Συμπάρδη<sup>1</sup>

1 Α΄ Παθολογική Κλινική, 2 Γαστρεντερολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Θριάσιο

*34ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 4-6 Δεκεμβρίου 2014, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*



**28. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις παγκρεατικού ασκίτη σε παθολογική κλινική 2θμιου νοσοκομείου.**

Νικόλαος Αλεξίου <sup>1</sup>, Ειρήνη Σκούρα <sup>1</sup>, Αλκιβιάδης Ιωάννου <sup>1</sup>, Ειρήνη Κοτινά <sup>1</sup>, Βασίλειος Βιτώρος <sup>1</sup>, Γεώργιος Μαϊκαντής <sup>1</sup>, Άννα Μακίνα <sup>1</sup>, Μαρίνα Κουπετώρη <sup>1</sup>, Δέσποινα Παπαδέλη <sup>2</sup>, Στυλιανή Συμπάρδη <sup>1</sup>  
1 Α΄ Παθολογική Κλινική, 2 Γαστρεντερολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Θριάσιο

*34ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 4-6 Δεκεμβρίου 2014, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**29. Επιμένουσα ραβδομύωση σε ιδιοπαθείς μυοπάθειες στην τρίτη ηλικία.**

Μακίνα Άννα <sup>1</sup>, Ιωάννου Αλκιβιάδης <sup>1</sup>, Βιτώρος Βασίλειος <sup>1</sup>, Σκούρα Ειρήνη <sup>1</sup>, Κουπετώρη Μαρίνα <sup>1</sup>, Καταξάκη Ευαγγελία <sup>2</sup>, Συμπάρδη Στυλιανή <sup>1</sup>  
1 Α΄ Παθολογική Κλινική 2 Ρευματολογικό Ιατρείο Γ.Ν.Ε. Θριάσιο

*20ο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 11-13 Δεκεμβρίου 2014, Αίγλη Ζαππείου.*

**30. Οξεία νευροτοξικότητα ως κύρια εκδήλωση δηλητηρίασης με λίθιο. Περιγραφή τριών περιπτώσεων με ενδιαφέρον.**

Αλεξίου Νικόλαος <sup>1</sup>, Βιτώρος Βασίλειος <sup>1</sup>, Σκούρα Ειρήνη <sup>1</sup>, Κοτινά Ειρήνη <sup>1</sup>, Πάλλα Σοφία <sup>2</sup>, Πολίτης Εμμανουήλ <sup>2</sup>, Μαλέγγος Ιωάννης <sup>2</sup>, Συμπάρδη Στυλιανή <sup>1</sup>  
1 Α΄ Παθολογικό Τμήμα 2 Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

*20ο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 11-13 Δεκεμβρίου 2014, Αίγλη Ζαππείου.*

**31. Λοίμωξη από *clostridium difficile* σε ηλικιωμένους ασθενείς (προδιάθεση – θεραπεία - έκβαση).**

Ειρήνη Σκούρα <sup>1</sup>, Νικολέτα Χαραλαμπίκη <sup>2</sup>, Χριστίνα Σερέτη <sup>2</sup>, Άννα Μακίνα <sup>1</sup>, Νικόλαος Αλεξίου <sup>1</sup>, Ειρήνη Κοτινά <sup>1</sup>, Αλκιβιάδης Ιωάννου <sup>1</sup>, Μαρίνα Κουπετώρη <sup>1</sup>, Δέσποινα Παπαδέλη <sup>3</sup>, Ελευθερία Τρίκκα-Γραφάκου <sup>2</sup>, Στυλιανή Συμπάρδη <sup>1</sup>.  
1 Α΄ Παθολογική Κλινική, 2 Μικροβιολογικό Εργαστήριο, 3 Γαστρεντερολογικό Ιατρείο ΠΓΝ ΘΡΙΑΣΙΟ.

*13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας και Γηριατρικής, Αθήνα 26-28 Φεβρουαρίου 2015, Ξενοδοχείο Royal Olympic.*

- 32. Δυνητική συνεργική καρδιοτοξική δράση αναστολέων ακετυλοχολινεστεράσης (acheis) σε υπέργηρους ασθενείς με άνοια.**  
Αλκιβιάδης Ιωάννου, Ειρήνη Σκούρα, Νικόλαος Αλεξίου, Βασίλειος Βιτώρος, Ειρήνη Κοτινά, Άννα Μακίνα, Ευσταθία Λιακοπούλου, Μαρίνα Κουπετώρη, Στυλιανή Συμπάρδη.  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ε. ΘΡΙΑΣΙΟ.

*13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας και Γηριατρικής, Αθήνα 26-28 Φεβρουαρίου 2015, Ξενοδοχείο Royal Olympic.*

- 33. Εξαετής καταγραφή και κλινική αξιολόγηση επιπολασμού ηπατίτιδας C σε νοσοκομειακό πληθυσμό γενικού νοσοκομείου**  
Ν.Αλεξίου <sup>1,3</sup>, Α.Ιωάννου <sup>3</sup>, Μ.Μπάκα <sup>2</sup>, Χ.Γιαννόπουλος <sup>3</sup>, Β.Βιτώρος <sup>3</sup>, Γ.Μαικαντής <sup>3</sup>, Ε.Χριστοδουλάκη <sup>2</sup>, Χ.Σερέτη <sup>2</sup>, Ι.Αποστολίδου <sup>2</sup>, Θ.Λάμπρου <sup>3</sup>, Χ.Τσατάν <sup>3</sup>, Ε.Σκούρα <sup>3</sup>, Τ.Ταταρίδου <sup>3</sup>, Σ.Συμπάρδη <sup>1,3</sup>  
1 Ηπατολογικό ιατρείο, 2 Τμήμα Αιμοδοσίας 3 Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

*15ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Λάρισα 25-27 Μαΐου 2017, Ξενοδοχείο Larissa Imperial.*

- 34. Επιπολασμός ηπατίτιδας B & C σε αιμοδότες γενικού νοσοκομείου. Καταγραφή και αξιολόγηση σε βάθος εξαετίας.**  
Ν.Αλεξίου <sup>1,3</sup>, Χ.Γιαννόπουλος <sup>3</sup>, Μ.Μπάκα <sup>2</sup>, Β.Βιτώρος <sup>3</sup>, Α.Ιωάννου <sup>3</sup>, Ε.Χριστοδουλάκη <sup>2</sup>, Ι.Αποστολίδου <sup>2</sup>, Μ.Λιώση <sup>2</sup>, Γ.Μαικαντής <sup>3</sup>, Ε.Σκούρα <sup>3</sup>, Τ.Ταταρίδου <sup>3</sup>, Σ.Συμπάρδη <sup>1,3</sup>  
1 Ηπατολογικό ιατρείο, 2 Τμήμα Αιμοδοσίας 3 Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. ΘΡΙΑΣΙΟ

*15ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Λάρισα 25-27 Μαΐου 2017, Ξενοδοχείο Larissa Imperial.*

- 35. Αξιολόγηση συχνότητας ιογενών ηπατίτιδων B & C σε ασθενείς γενικού νοσοκομείου δυτικής Αττικής - Εξαετής καταγραφή.**  
Β. Βιτώρος, 1 Κ. Γκιζελή, 1 Χ. Γιαννόπουλος, 1 Ν. Αλεξίου, 1,3 Μ. Μπάκα, 2 Α. Ιωάννου, 1 Ο. Τσατώφ, 1 Ι. Αποστολίδου, 2 Ε. Χριστοδουλάκη, 2 Γ. Μαϊκαντής, 1 Θ. Λάμπρου, 1 Ε. Σκούρα, 1 Σ. Συμπάρδη 1,3  
1 Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο 2 Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Θριάσιο 3 Ηπατολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Θριάσιο

*17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, Αθήνα 3-5 Μαρτίου 2017, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

- 36. Θεραπευτικοί προβληματισμοί για την ορχεοεπιιδυμίτιδα από Brucella spp.**

Θ. Λάμπρου,<sup>1</sup> Β. Βιτώρος,<sup>1</sup> Ν. Αλεξίου,<sup>1</sup> Τ. Ταταρίδου,<sup>1</sup> Ο. Τσατώφ,<sup>1</sup> Α. Ιωάννου,<sup>1</sup> Ι. Κοντολαίμου,<sup>1</sup> Μ. Νομικός,<sup>2</sup> Χ. Κατσιφώτης,<sup>2</sup> Σ. Συμπάρδη<sup>1</sup>  
1 Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο 2 Ουρολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, Αθήνα 3-5 Μαρτίου 2017, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**37. Αξιολόγηση συχνότητας θετικού ορολογικού ελέγχου για HBV, HCV, HIV λοίμωξη σε αιμοδότες γενικού νοσοκομείου (δεδομένα εξαετίας).**

Κ. Γκιζελή,<sup>1</sup> Χ. Γιαννόπουλος,<sup>1</sup> Μ. Μπάκα,<sup>2</sup> Ν. Αλεξίου,<sup>1,3</sup> Π. Κουρουτού,<sup>1</sup> Ε. Χριστοδουλάκη,<sup>2</sup> Μ. Λιώση,<sup>2</sup>  
Ε. Κοτινά,<sup>1</sup> Β. Βιτώρος,<sup>1</sup> Α. Ιωάννου,<sup>1</sup> Γ. Μαϊκαντής,<sup>1</sup> Ο. Τσατόβ,<sup>1</sup> Τ. Ταταρίδου,<sup>1</sup> Σ. Συμπάρδη<sup>1,3</sup>  
1 Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο 2 Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο 3 Ηπατολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, Αθήνα 3-5 Μαρτίου 2017, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**38. Αξιολόγηση συχνότητας θετικού ορολογικού ελέγχου για HIV1/2 λοίμωξη σε ασθενείς γενικού νοσοκομείου. Καταγραφή σε βάθος εξαετίας.**

Χ. Γιαννόπουλος,<sup>1</sup> Α. Ιωάννου,<sup>1</sup> Κ. Γκιζελή,<sup>1</sup> Ν. Αλεξίου,<sup>1</sup> Μ. Μπάκα,<sup>2</sup> Ε. Χριστοδουλάκη,<sup>2</sup> Ε. Κοτινά,<sup>1</sup> Ι. Οικονομίδη,<sup>2</sup> Μ. Λιώση,<sup>2</sup> Π. Κουρουτού,<sup>1</sup> Β. Βιτώρος,<sup>1</sup> Γ. Μαϊκαντής,<sup>1</sup> Ξ. Τσατόβ,<sup>1</sup> Θ. Λάμπρου,<sup>1</sup> Μ. Κουπετώρη,<sup>1</sup> Σ. Συμπάρδη<sup>1</sup>  
1 Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο 2 Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, Αθήνα 3-5 Μαρτίου 2017, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**39. Νεκρωτική κυτταρίτιδα-μυοσίτιδα κάτω άκρου με μικροβιαμία από Streptococcus pneumoniae σε αλκοολικό ασθενή.**

Κ. Γκιζελή, Τ. Ταταρίδου, Ε. Σκούρα, Ν. Αλεξίου, Μ. Κουπετώρη, Γ. Μαϊκαντής, Ο. Τσατόν, Α. Ιωάννου, Β. Βιτώρος, Ε. Κοτινά, Σ. Συμπάρδη  
Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

*17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, Αθήνα 3-5 Μαρτίου 2017, Ξενοδοχείο Divani Caravel.*

**40. Επιπολασμός δεικτών ηπατιτίδας Β & C σε νοσοκομειακό πληθυσμό γενικού νοσοκομείου Δυτικής Αττικής. Κλινικο-εργαστηριακή αξιολόγηση.**

Β. Βιτώρος, Ν. Αλεξίου, Μ. Μπάκα, Α. Ιωάννου, Χ. Γιαννόπουλος, Π.

Κουρουτού, Γ. Μαϊκαντής, Κ. Γκιζελή, Χ. Σερέτη, Ι. Αποστολίδου, Μ. Κουπετώρη, Σ. Συμπάρδη  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Θριάσιο, Ηπατολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Θριάσιο, Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Θριάσιο

*43ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Μαΐου 2017, Ξενοδοχείο Divani Caravel*

**41. sFlt-1 and PIGF as novel biomarkers of diagnosis and prognosis of Gram-negative sepsis.**

Kyriazopoulou E, Vitoros V, Lada M, Schulte J, Tsangaris I, Dreyer F, Koutelidakis I, Giamarellos-Bourboulis EJ

*17th Congress of the European Shock Society, September 2017, Paris, France (Poster Award)*

**42. Νοσηλεία στην ΜΕΘ ασθενούς με δήγμα μαύρης αράχνης.**

Καναβού Α., Μάρκου Ε., Βιτώρος Β., Βαίβαη Α., Ντεβές Ι., Πλαντζά Π., Χαριτίδη Μ., Μιχαλιά Μ.  
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Ε. Θριάσιο

*17° Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 14-17 Νοεμβρίου 2018, Ξενοδοχείο Royal Olympic*

**43. Χρόνια εμμένουσα ΔΕΠ σε ασθενή με μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία.**

Καναβού Α., Κομπότη Μ., Βιτώρος Β., Μάρκου Ε., Βαίβαη Α., Καλλίτση Γ., Σαρτζή Μ., Μιχαλιά Μ.  
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Ε. Θριάσιο

*17° Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 14-17 Νοεμβρίου 2018, Ξενοδοχείο Royal Olympic*

**44. Ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση από δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενή με ΣΔΤ2.**

Μακίνα Α., Βιτώρος Β., Χρυσανθακοπούλου Μ., Κατσέλη Π., Παπαφιλίππου Α., Φαραζής Χ., Μιχαλιά Μ., Αλεξίου Ζ.  
ΓΝ Ελευσίνας «Θριάσιο»

*17ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα 13-16 Μαρτίου 2019, Ξενοδοχείο Hilton*

## ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

- 1. Εντατική θεραπεία και επείγουσα ιατρική – Μεγάλη ηλικία και βαριά νόσος**  
*Γεώργιος Μπαλτόπουλος και συνεργάτες (2018)*  
*Κεφάλαια: Κακοποίηση & παραμέληση – εγκατάλειψη ηλικιωμένων, Ηλικιακές μεταβολές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας*
- 2. Εντατική θεραπεία και επείγουσα ιατρική – Κλίμακες, αλγόριθμοι, πρωτόκολλα, όρια, κριτήρια και δείκτες**  
*Γεώργιος Μπαλτόπουλος και συνεργάτες (2019)*  
*Κεφάλαια: Ο τετράπτυχος πίνακας, Αλγόριθμος πρώιμης στοχοκατευθυνόμενης αγωγής στη σήψη & στη σηπτική καταπληξία*

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ - ΚΛΙΝΙΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

- 1. Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση.**  
1<sup>ο</sup> Πολυθεματικό επιστημονικό συνέδριο ΚΑΤ , Αθήνα 1-3 Δεκεμβρίου 2017, Νοσοκομείο ΚΑΤ
- 2. Διαχείριση μαζικής αιμορραγίας στο τραύμα**  
1<sup>ο</sup> Πολυθεματικό επιστημονικό συνέδριο ΚΑΤ , Αθήνα 1-3 Δεκεμβρίου 2017, Νοσοκομείο ΚΑΤ
- 3. Immediate Life Support (ILS)**  
European Resuscitation Council (ERC), Αθήνα 24 Οκτωβρίου 2018
- 4. Προσέγγιση και αντιμετώπιση τραυματία με βάση τον κανόνα ABCDE**  
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού, Αθήνα 5-6 Οκτωβρίου 2018, Ξενοδοχείο Titania
- 5. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός εκτός ΜΕΘ**  
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού, Αθήνα 5-6 Οκτωβρίου 2018, Ξενοδοχείο Titania
- 6. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις**  
17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 14-17 Νοεμβρίου 2018, Ξενοδοχείο Royal Olympic
- 7. Μηχανικός αερισμός**  
17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 14-17 Νοεμβρίου 2018, Ξενοδοχείο Royal Olympic
- 8. Basic Life Support (BLS)**  
European Resuscitation Council (ERC), Αθήνα 5 Δεκεμβρίου 2018
- 9. Αιμοδυναμική παρακολούθηση και υποστήριξη του βαρέως πάσχοντος: από τη φυσιολογία στην κλινική πράξη**

ΜΕΘ Α' Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», 29-31 Μαρτίου 2019

**10. Immediate Life Support Instructor Candidate (ILS)**

European Resuscitation Council (ERC), Αθήνα 6 Απριλίου 2019

**11. Basic Life Support Instructor Candidate (BLS)**

European Resuscitation Council (ERC), Αθήνα 20 Απριλίου 2019

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ**

- Μέλος της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης από το 2012. Συμμετοχή στο ερευνητικό πρωτόκολλο καταγραφής δεδομένων Ελλήνων ασθενών με σηπτικό σύνδρομο.
- Υποψήφιος διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Ιούνιο 2012. Μελέτη βιοδεικτών που αφορούν το σηπτικό σύνδρομο.
- Ερευνητής στην προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης της in vivo αποτελεσματικότητας του συνδυασμού Κεφταζιδίμης-Αβιμπακτάμης σε ασθενείς με λοιμώξεις από εξαιρετικώς ανθεκτικά στα αντιβιοτικά (XDR) Gram-αρνητικά βακτήρια.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Σύμφωνα με τα τελευταία επικαιροποιημένα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η σήψη, ως κλινικό σύνδρομο, ευθύνεται για έναν στους πέντε θανάτους παγκοσμίως. Εύλογα, συνεπώς, συμπεραίνει κανείς ότι η κατανόηση της παθολογικής φυσιολογίας του συνδρόμου και η συνεπαγόμενη έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση, αποτελούν προτεραιότητες της σύγχρονης ιατρικής έρευνας. Στην παρούσα διατριβή, προσπαθήσαμε να αναδείξουμε την αξία νέων βιοδεικτών στη διάγνωση καθώς και τον καθορισμό της βαρύτητας και της πρόγνωσης στο σηπτικό σύνδρομο.

Η εκπόνηση της μελέτης θα ήταν αδύνατη χωρίς την υποστήριξη και καθοδήγηση πολλών δασκάλων, συναδέλφων και οικείων μου, στους οποίους οφείλω ξεχωριστή ευγνωμοσύνη.

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ευάγγελο Γιαμαρέλλο-Μπουρμπούλη που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με αυτό το τόσο σημαντικό κομμάτι της ιατρικής έρευνας, με εμπιστεύτηκε, αλλά και ήταν σταθερός αρωγός μου, παρέχοντας αφειδώς κάθε δυνατή υποστήριξη κατά τη διάρκεια της προσπάθειας, αλλά και καθοδηγώντας με, μέσω των γνώσεων και της εμπειρίας του, ώστε να την ολοκληρώσω.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω:

Στους Καθηγητές, Απόστολο Αρμαγανίδη και Ηρακλή Τσαγκάρη, καθώς και τον Επίκουρο Καθηγητή, Διαμαντή Πλαχούρα, για την καθοδήγηση και την βοήθειά τους, καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Στη Διευθύντριά μου στην Α' Παθολογική κλινική του Θριασίου Νοσοκομείου, Στυλιανή Συμπάρδη, η οποία με ώθησε να ολοκληρώσω τη μελέτη στην πιο δύσκολη καμπή της διαδρομής, καθώς και στην επιμελήτριά μου, καθ' όλη τη διάρκεια της ειδικότητάς μου, Διευθύντρια Μαρίνα Κουπετώρη, η οποία με προέτρεψε να ασχοληθώ με την ιατρική έρευνα.

Στους συναδέλφους και συνεργάτες μου στο Εργαστήριο Ανοσολογίας των Λοιμώξεων της Δ' Παθολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, οι οποίοι με ανιδιοτέλεια συνεισέφεραν τα μέγιστα στην ολοκλήρωση του έργου μου.

Στη σύζυγό μου, Μαρία – Πηγή και τον γιο μου, Στέλιο, που με στηρίζουν και δίνουν νόημα σε όλες αυτές τις ώρες εργασίας και απουσίας από το σπίτι μας, όταν επιστρέφω πίσω σε αυτούς.

Αφού η μοίρα δε μου επέτρεψε να της το προσφέρω ως ελάχιστο αντίδωρο για την παρουσία της στη ζωή μου, θα ήθελα να αφιερώσω τη διατριβή μου στην ιερή μνήμη της μητέρας μου - και συναδέλφου – Στέλλας Χατζηδάκη – Βιτώρου. Υπήρξε πάντα ο φωτεινός φάρος που με καθοδηγούσε – και με καθοδηγεί - σε όλη την πορεία του προσωπικού και επιστημονικού μου ταξιδιού.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σήψη είναι ένα απειλητικό για την ζωή κλινικό σύνδρομο το οποίο προκαλείται από μία διαταραγμένη φλεγμονώδη απάντηση του ξενιστή σε λοίμωξη, που οδηγεί σε δυσλειτουργία οργάνων. Αποτελεί μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας, καθώς ευθύνεται για το 5,2% του συνολικού κόστους λειτουργίας των νοσοκομείων στις ΗΠΑ. Η επίπτωση της σήψης βαίνει αυξανόμενη, πιθανώς αντικατοπτρίζοντας την γήρανση του πληθυσμού και την παράλληλη παρουσία περισσότερων συννοσηροτήτων αυτού, την συχνότερη αναγνώριση του συνδρόμου καθώς και την βελτίωση των συστημάτων κωδικοποίησης ασθενειών [1].

Παρ' ότι η σήψη έχει αναγνωριστεί από παλιά, δεν είχε οριστεί κλινικά μέχρι τα τέλη του 20<sup>ου</sup> αιώνα κυρίως λόγω της έλλειψης αποτελεσματικών αντιμικροβιακών φαρμάκων και υποστηρικτικής θεραπείας ώστε να επιβιώσουν, να παρουσιάσουν αλληλουχία ανεπάρκειας οργάνων και να μελετηθούν οι ασθενείς [2]. Το 1991 σε μια συναινετική διάσκεψη ανάμεσα στο Αμερικάνικο Κολλέγιο Πνευμονολόγων ( American College of Chest Physicians – ACCP) και την Εταιρία Εντατικής Θεραπείας ( Society of Critical Care Medicine – SCCM), διατυπώθηκαν οι πρώτοι ορισμοί που αφορούσαν τη σήψη και εστίαζαν στην επικρατούσα άποψη ότι αυτή προκαλείται από ένα σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS) του ξενιστή ως απάντηση σε λοίμωξη. Ως σοβαρή σήψη ορίστηκε η σήψη που συνοδεύεται από ανεπάρκεια οργάνων και ως σηπτική καταπληξία η σήψη που συνοδεύεται από υπόταση εμμένουσα παρά την επαρκή χορήγηση υγρών [3]. Αυτοί οι ορισμοί, αναθεωρημένοι ελαφρώς το 2001, αποτέλεσαν τη βάση για

την διάγνωση και τη μελέτη του σηπτικού συνδρόμου για περισσότερο από 25 χρόνια. Ωστόσο, η ευαισθησία και ειδικότητα των κριτηρίων του SIRS αμφισβητήθηκαν [4]. Το 2016 η Ευρωπαϊκή Εταιρία Εντατικής Θεραπείας (European Society of Intensive Care Medicine – ESICM) και η Εταιρία Εντατικής Θεραπείας ( Society of Critical Care Medicine – SCCM) δημοσίευσαν νέους συναινετικούς ορισμούς και κλινικά κριτήρια για την σήψη (Sepsis- 3) [1]. Οι σημαντικές αλλαγές ήταν η εγκατάλειψη των όρων SIRS και σοβαρής σήψης, ο νέος ορισμός της σήψης ως ανεπάρκειας οργάνων προκαλούμενης από διαταραγμένη απάντηση του ξενιστή σε λοίμωξη, η σύνδεση της οργανικής ανεπάρκειας με τη βαθμολογία αξιολόγησης διαδοχικής οργανικής ανεπάρκειας (Sequential Organ Failure Assessment Score – SOFA), και η σύνδεση της σηπτικής καταπληξίας με την υπόταση και την αύξηση του γαλακτικού οξέως στο αίμα [2].

Παρά αυτές τις επίμονες προσπάθειες να οριστεί επιτυχώς το σηπτικό σύνδρομο, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η ταχεία διάγνωση και αντιμετώπισή του, η προσπάθεια για εύρεση ενός ιδανικού διαγνωστικού εργαλείου παραμένει ανεπιτυχής. Οι βιοδείκτες μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, ως εργαλεία διάγνωσης, καθορισμού βαρύτητας, πρόγνωσης, και δείκτες για την διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας. Τα τελευταία χρόνια αναδύεται μία πληθώρα από νέους και πολλά υποσχόμενους βιοδείκτες , ωστόσο είναι σημαντικό να δοκιμαστούν ενδεδειγμένα τόσο σε εργαστηριακό όσο και κλινικό επίπεδο [5][6].

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα τελευταία 40 χρόνια η επίπτωση του σηπτικού συνδρόμου έχει αυξηθεί σημαντικά, κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Οι πιο πρόσφατες εκτιμήσεις για τις ΗΠΑ την Ευρώπη και το Ηνωμένο Βασίλειο κυμαίνονται ανάμεσα σε 0.4/1000 και 1/1000 του πληθυσμού. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ενδονοσοκομειακή θνητότητα για τους σηπτικούς ασθενείς σε αυτό το διάστημα μειώθηκε από 28% σε 18%. Συνολικά, οι πιο πρόσφατες και ποιοτικές επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η σήψη γίνεται ταυτόχρονα πιο συχνή και λιγότερο θανατηφόρος [2].

Οι γυναίκες παρουσιάζουν χαμηλότερη επίπτωση σοβαρής σήψης, αλλά τα δεδομένα για τη θνητότητα είναι συγκεχυμένα. Τα αίτια αυτής της διαφοράς ανάμεσα στα φύλα παραμένουν άγνωστα αλλά πιθανότατα έχουν να κάνουν με την επίδραση των φυλετικών ορμονών στο ανοσοποιητικό σύστημα και την απάντηση του καρδιαγγειακού συστήματος στις κυτταροκίνες [7].

Η φυλή φαίνεται ότι αποτελεί έναν ακόμα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την σήψη. Στις ΗΠΑ η επίπτωση είναι υψηλότερη σε μη λευκούς και ιδίως Αφροαμερικανούς. Αυτό πιθανόν οφείλεται σε ζητήματα πρόσβασης σε υγειονομικές δομές και εμβόλια, οικονομικούς λόγους και κάποιες συννοσηρότητες. Ωστόσο ακόμα και μετά από ομαλοποίηση του πληθυσμού ως προς αυτούς τους παράγοντες εξακολουθούν να υπάρχουν διαφορές στην επίπτωση, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να εμπλέκονται και γενετικοί παράγοντες [8].

Οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν σήψη εξαιρετικά συχνότερα. Μία μελέτη δεδομένων από στοιχεία νοσηλείας σε 500 νοσοκομεία των ΗΠΑ, ανέδειξε ότι οι ασθενείς μεγαλύτεροι των 65 ετών αποτελούσαν το 12% των νοσηλευόμενων αλλά το 65% των σηπτικών ασθενών. Αυτοί οι ασθενείς ήταν δύο φορές πιθανότερο να έχουν συννοσηρότητες και 2.3 φορές πιθανότερο να αποβιώσουν. Συμπερασματικά, η προχωρημένη ηλικία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την σήψη και αυξάνει τη θνητότητα, κάτι που σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται στην παρουσία συννοσηροτήτων στους ασθενείς αυτούς [9].

Η ανοσοκαταστολή αποτελεί επίσης ισχυρό παράγοντα κινδύνου για το σηπτικό σύνδρομο. Μία πολυκεντρική μελέτη ασθενών σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στην Γαλλία εκτιμά ότι η ανοσοκαταστολή συνδέεται με αυξημένη επίπτωση σοβαρής σήψης (πηλίκο πιθανοτήτων 2.8). Καταστάσεις που προκαλούν ανοσοκαταστολή και αντιπροσωπεύονται στον πληθυσμό μεγάλων επιδημιολογικών μελετών για τη σήψη είναι η λοίμωξη από HIV/AIDS, η κίρρωση ήπατος, η ασπληνία, η αυτοανοσία και οι συμπαγείς/αιματολογικές νεοπλασίες [10].

Μία σημαντική μελέτη σε άτομα που είχαν υιοθετηθεί από το 1920 μέχρι το 1940 στην Δανία ανέδειξε σημαντική αύξηση των θανάτων από λοιμώξεις πριν την ηλικία των 50, αν ένας από τους βιολογικούς γονείς είχε πεθάνει επίσης από λοίμωξη [11]. Αν και η μελέτη έγινε για μία εποχή πριν την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών, τα αποτελέσματα αποτέλεσαν ισχυρή ένδειξη ότι η τάση για βαριά νόσηση κατά το σηπτικό σύνδρομο είναι, τουλάχιστον εν μέρει, γενετικά καθορισμένη. Εξάλλου, έχουν πλέον γίνει πολυάριθμες μελέτες που ανέδειξαν συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με

την σήψη. Πολυμορφισμοί του Toll-like υποδοχέα 4 (TLR4) και TLR1 έχουν συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα σηπτικής καταπληξίας από gram αρνητικά, καντινταιμία και διηθητική ασπεργίλλωση [12].

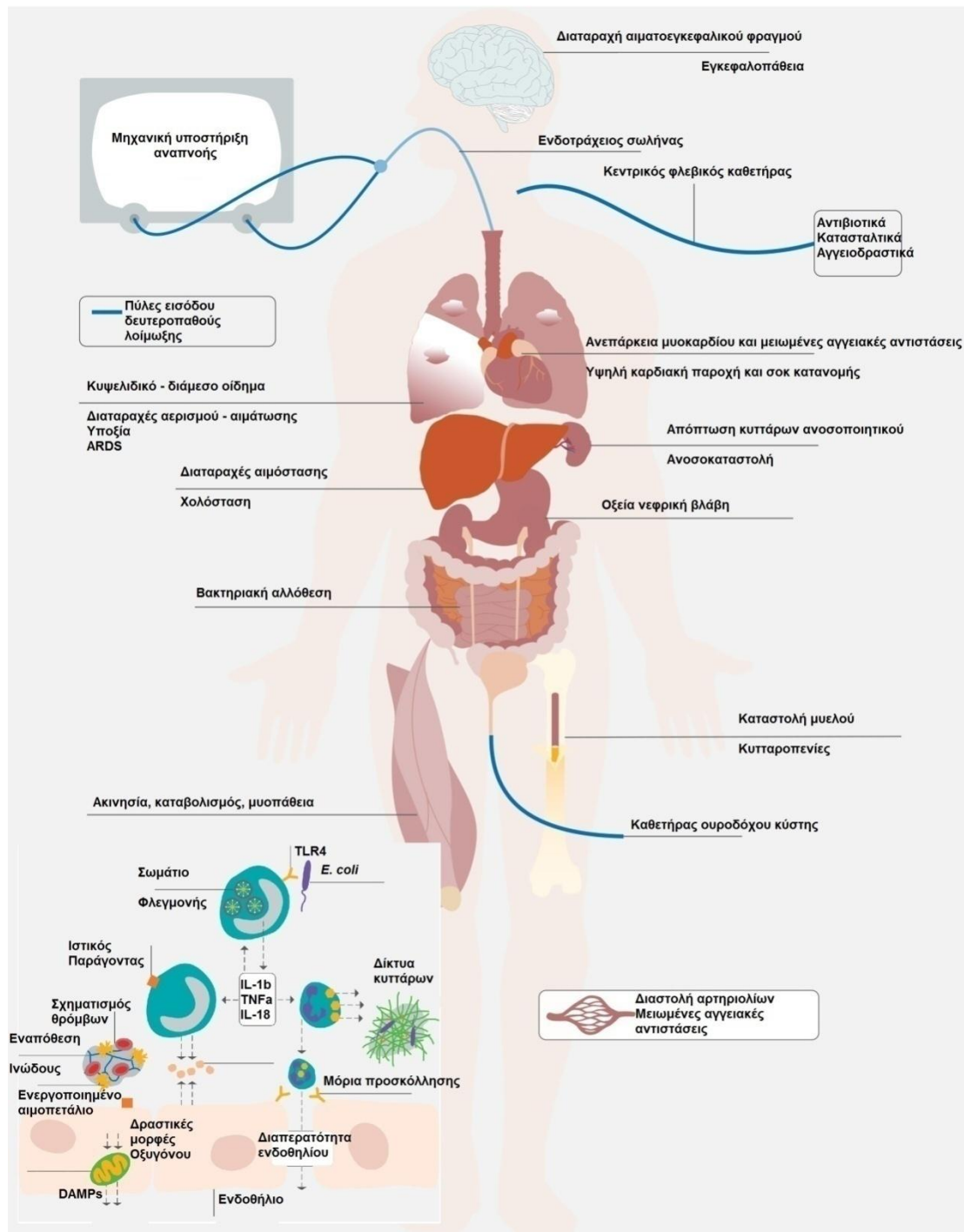
Τροποποιήσιμοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε σήψη αποτελούν η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και ο πλημμελής εμβολιασμός. Η σύνδεση της υπέρμετρης κατανάλωσης αλκοόλ με την επίπτωση της σήψης έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες, αλλά τα δεδομένα για το κάπνισμα είναι λιγότερο ισχυρά, και κυρίως αφορούν σε λοιμώξεις αναπνευστικού και ιδίως στην πνευμονιοκοκκική πνευμονία [2].

Σύμφωνα με την πολυκεντρική μελέτη EPICII, με δεδομένα από 14000 ασθενείς σε ΜΕΘ, η εντόπιση της λοίμωξης ήταν πιο συχνά οι πνεύμονες (64%) και ακολούθησαν ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (20%), μικροβιαιμίες (15%) και λοιμώξεις ουροποιητικού/ γεννητικού (14%). Όσον αφορά τα υπεύθυνα παθογόνα, το 47% ήταν gram θετικά (20% εκ των οποίων *Staphylococcus aureus*), το 62% gram αρνητικά (20% *Pseudomonas spp*, 16% *Escherichia coli*) και το 19% μύκητες [13].

### **3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

Το σηπτικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μία διαταραγμένη απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή σε λοιμώδεις παράγοντες. Αυτό οδηγεί σε μία ακατάλληλη και υπερβολική παραγωγή τόσο προφλεγμονωδών όσο και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και έχει ως τελικό αποτέλεσμα την δυσλειτουργία ιστών και ζωτικών οργάνων (Εικόνα 1).

#### **3.1 Βλάβη ιστών και οργάνων**



**Εικόνα 1.** Η παθοφυσιολογία της σήψης. Τροποποίηση από Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: Pathophysiology and clinical management. Bmj 2016, 353:1–20.

Όσο η σήψη προοδεύει από εντοπισμένη λοίμωξη σε συστηματική φλεγμονή και σηπτική καταπληξία, το καρδιαγγειακό σύστημα υφίσταται μείζονες μεταβολές. Συγκεκριμένα, αφού ο ενδαγγειακός όγκος αναπληρωθεί οι σηπτικοί ασθενείς έχουν αυξημένη καρδιακή παροχή και μειωμένες αγγειακές αντιστάσεις. Η επαγόμενη από την υποάρδευση ιστική υποξία οδηγεί σε αύξηση του γαλακτικού οξέος, που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης θνητότητας [14].

Το αγγειακό ενδοθήλιο επίσης υφίσταται σημαντικές μεταβολές κατά τη σήψη. Αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων, τάση για θρόμβωση, αγγειοδιαστολή και αυξημένη διαπερατότητα οδηγούν συνολικά σε διάχυτο ιστικό οίδημα [15]. Αυτή η διαταραχή των φυσικών φραγμών εξηγεί σε μεγάλο βαθμό την βλάβη ζωτικών οργάνων στο σηπτικό σύνδρομο. Στους πνεύμονες, το διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα προκαλούν διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης, υποξία και μειωμένη ευενδοτότητα με τελικό αποτέλεσμα το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS), ενώ στο έντερο η βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου και του επιθηλίου οδηγούν σε ένα φαύλο κύκλο βακτηριακής αλλόθεσης και αυτοπεψίας από ενεργοποιημένα παγκρεατικά ένζυμα [16].

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι πολύ συχνή στους σηπτικούς ασθενείς. Στο παρελθόν αυτή είχε αποδοθεί σε σωληναριακή νέκρωση από νεφρική υποάρδευση, όμως νεότερα δεδομένα φαίνεται να καταρρίπτουν αυτή τη θεωρία και αποδίδουν τη νεφρική βλάβη σε πιο σύνθετους μηχανισμούς μικροαγγειακής και σωληναριακής βλάβης από κυτταροκίνες [17].



Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), πλήττεται συχνά και νωρίς στην πορεία του σηπτικού συνδρόμου. Η διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού επιτρέπει την είσοδο σε φλεγμονώδη κύτταρα και κυτταροκίνες με αποτέλεσμα περιαγγειακό οίδημα, οξειδωτικό στρες, λευκοεγκεφαλοπάθεια και διαταραχές νευροδιαβιβαστών. Εξάλλου, η ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία που συχνά συνυπάρχει μεγεθύνει την είσοδο τοξίνων στο ΚΝΣ, ενώ διαταραχές της πήξης και της αιμόστασης παράγουν περιοχές ισχαιμίας και αιμορραγίας στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [18].

### **3.2 Διαταραχές σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο**

Η φυσιολογική ανταπόκριση του ξενιστή σε λοίμωξη είναι μία εξαιρετικά σύνθετη διαδικασία που έχει ως σκοπό να εντοπίσει και να περιορίσει την βακτηριακή διείσδυση και ταυτόχρονα να επιδιορθώσει τους προσβεβλημένους ιστούς. Αυτό περιλαμβάνει την ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και την παραγωγή από αυτά διαμεσολαβητών με προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη δράση.

Η διαδικασία ξεκινάει με την αναγνώριση και πρόσδεση μικροβιακών τμημάτων από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και συγκεκριμένα τα μονοκύτταρα του αίματος και τα μακροφάγα των ιστών. Υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων ( Pattern Recognition Receptors – PRRs) στην επιφάνεια των κυττάρων του ξενιστή αναγνωρίζουν και συνδέονται με μοριακά πρότυπα των παθογόνων (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs), καθώς και ενδογενή σήματα κινδύνου , τα λεγόμενα μοριακά πρότυπα κινδύνου (Danger-Associated Molecular Patterns – DAMPS), που παράγονται κατά την φλεγμονώδη διαδικασία. Κλασσικοί PAMPs είναι οι

λιποπολυσακχαρίτες (LPS) της εξώτατης μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηρίων, το λιποτειχοϊκό οξύ (LTA) του κυτταρικού τοιχώματος των Gram θετικών κόκκων και η β-D-γλυκάνη της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων. Οι πιο γνωστοί PRRs είναι οι υποδοχείς τύπου Toll (Toll-like Receptors – TLRs), η δεκτίνη-1 και οι υποδοχείς TREM [19].

Οι κυτταροκίνες που παράγονται ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης παθογόνων και μονοκυττάρων διακρίνονται σε δύο ομάδες: στις προφλεγμονώδεις και στις αντιφλεγμονώδεις. Οι σημαντικότερες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α – TNFα) και οι ιντερλευκίνες 1β, 6 και 8 (IL-1β, IL-6, IL-8). Η σημαντικότερη αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη είναι η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) [20].

Η συνολική ανοσιακή απάντηση του ξενιστή είναι ένα μίγμα αυτών των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών δράσεων. Αν υπάρξει ισορροπία μεταξύ αυτών θα αντιμετωπιστεί ο λοιμώδης παράγοντας και θα επέλθει ομοιόσταση, ενώ η ανισορροπία μεταξύ αυτών είτε προς την πλευρά της υπερβολικής φλεγμονώδους απάντησης είτε προς την πλευρά της ανοσοπαράλυσης ουσιαστικά δημιουργούν το σηπτικό σύνδρομο [21]. Ο Sir William Osler ήταν από τους πρώτους που αναγνώρισε ότι « στις περισσότερες περιπτώσεις, ο ασθενής πεθαίνει από την αντίδραση του σώματος στην λοίμωξη παρά την ίδια την λοίμωξη» [22].

#### 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του σηπτικού συνδρόμου στηρίζεται στην έγκαιρη αναγνώριση μίας πληθώρας μη ειδικών σημείων, συμπτωμάτων και εργαστηριακών ευρημάτων. Η έγκαιρη αναγνώριση και η άμεση έναρξη θεραπείας με υποστηρικτικά μέσα και κυρίως με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι έχει ισχυρό αντίκτυπο στην επιβίωση του ασθενούς [23]. Ωστόσο, οι κλινικές ομοιότητες της σήψης με άλλες καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από στοιχεία φλεγμονής καθιστούν τον ορισμό του σηπτικού συνδρόμου και τον καθορισμό διαγνωστικών κριτηρίων ένα δυσεπίλυτο ζήτημα που απασχολεί την επιστημονική κοινότητα εδώ και δεκαετίες.

Η πρώτη μεθοδευμένη προσπάθεια έγινε το 1991 με την συνεργασία του ACCP και της SCCM, και όρισε το SIRS, την σήψη, την σοβαρή σήψη και την σηπτική καταπληξία με κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια (Πίνακας 1) [3]. Το 2001 τα διαγνωστικά κριτήρια επεκτάθηκαν από μια συναινετική διάσκεψη η οποία αναγνώρισε τους περιορισμούς των υπάρχόντων ορισμών, ωστόσο δεν προχώρησε σε έκδοση νέων ορισμών [24]. Έτσι, οι ορισμοί που αφορούσαν τη σήψη και τα επαγόμενα διαγνωστικά κριτήρια παρέμειναν ουσιαστικά χωρίς μεταβολές για σχεδόν τρεις δεκαετίες.

Αναγνωρίζοντας την ανάγκη να εκδοθούν νέοι ορισμοί για την σήψη, το 2014 σχηματίστηκε μία ομάδα εργασίας από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Εντατικής Θεραπείας ( European Society of Intensive Care Medicine – ESICM) και την SCCM και το 2016 σε μία συναινετική διάσκεψη ανακοινώθηκαν νέοι ορισμοί (Sepsis-3). Λαμβάνοντας υπόψη ότι

παθοφυσιολογικά το σηπτικό σύνδρομο περιλαμβάνει τόσο προφλεγμονώδεις όσο και αντιφλεγμονώδεις διεργασίες, αλλά και μη ανοσολογικές διαταραχές από όλα τα συστήματα, η χρήση των κριτηρίων του SIRS στον ορισμό της σήψης θεωρήθηκε ομόφωνα παρωχημένη.

**Πίνακας 1.** Ορισμοί της σήψης και των συναφών συνδρόμων σύμφωνα με τα κριτήρια της ACCP/SCCM 1991

Κατηγορία	Ορισμός
SIRS	<p>Δύο από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Θερμοκρασία &gt;38°C ή &lt;36 °C</li> <li>• Σφύξεις &gt; 90/λεπτό</li> <li>• Αναπνοές &gt;20/λεπτό ή <math>P_{\text{co}_2}</math>&lt;32mmHg</li> <li>• Λευκά αιμοσφαίρια &gt;12.000/μl ή &lt;4.000/μl</li> </ul>
Σήψη	SIRS με λοίμωξη (διαπιστωμένη ή υποπτευόμενη)
Σοβαρή σήψη	Σήψη με σημεία οξείας ανεπάρκειας οργάνων (υπόταση, γαλακτική οξέωση, μειωμένη διούρηση, μειωμένος λόγος $pO_2/FiO_2$ , αυξημένη χολερυθρίνη ή κρεατινίνη, θρομβοπενία, παρατεταμένο INR)
Σηπτική καταπληξία	Σήψη με εμμένουσα υπόταση παρά την αναπλήρωση υγρών

Για τον ορισμό της ανεπάρκειας οργάνων προτάθηκαν διάφορες κλινικές βαθμολογίες, και προκρίθηκε η χρήση του SOFA (Πίνακας 2) λόγω της συχνής χρήσης του στην καθημερινή πράξη και της αποδεδειγμένης του ιδιότητας να σχετίζεται με τη θνητότητα από το σηπτικό σύνδρομο. Επίσης προτάθηκε ένα νέο εργαλείο, το quick Sofa (qSofa), αναγνωρίζοντας την ανάγκη να υπάρχει ένας γρήγορος τρόπος, διαθέσιμος παρά την κλίνη του ασθενούς, να αναγνωριστούν οι σηπτικοί ασθενείς σε επίπεδο επειγόντων

περιστατικών ή ακόμα και προνοσοκομειακά. Ως κριτήρια του qSOFA ορίστηκαν η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, η ταχύπνοια >22/λεπτό και η συστολική πίεση <100mmHg. Για τον ορισμό της σηπτικής καταπληξίας προκρίθηκε ο συνδυασμός της αύξησης του γαλακτικού οξέος και υπότασης γιατί ενσωματώνει τόσο την κυτταρική όσο και την καρδιαγγειακή συμμετοχή στην παθογένεση της σήψης, συνδέεται έντονα με αυξημένη θνητότητα και είναι εύκολα διαθέσιμος για τους κλινικούς ιατρούς (Πίνακας 3) [1].

**Πίνακας 2.** Η βαθμολογία SOFA

Sofa score	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mmHg	≥400	<400	<300	<200	<100
Αιμοπετάλια x 10 <sup>3</sup>	≥150	<150	<100	<50	<20
Χολερυθρίνη mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Καρδιαγγειακό ΜΑΠ <sup>1</sup> mmHg Κατεχολαμίνες μg/kg/ώρα	≥70	<70	Ντοπαμίνη<5 ή ντομπουταμίνη	Ντοπαμίνη 5.1-15 ή αδρεναλίνη ≤0.1 ή νοραδρεναλίνη ≤0.1	Ντοπαμίνη >15 ή αδρεναλίνη >0.1 ή νοραδρεναλίνη > 0.1
Κλίμακα Γλασκώβης	15	13-14	10-12	6-9	<6
Κρεατινίνη mg/dl Διούρηση ml/μέρα	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5 <200

<sup>1</sup>Μέση αρτηριακή πίεση

**Πίνακας 3.** Ορισμοί της σήψης και των συναφών συνδρόμων σύμφωνα με τα κριτήρια Sepsis-3

Κατηγορία	Ορισμός
Σήψη	Απειλητική για τη ζωή ανεπάρκεια οργάνων που προκαλείται από διαταραγμένη ανταπόκριση του ξενιστή σε λοίμωξη
Οργανική ανεπάρκεια	Οξεία μεταβολή του SOFA score κατά $\geq 2$ βαθμούς συνέπεια λοίμωξης
Σηπτική καταπληξία	Σήψη σε συνδυασμό με ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών για να διατηρηθεί μέση αρτηριακή πίεση $\geq 65$ mmHg και γαλακτικό $>2$ mmol/L παρά την επαρκή χορήγηση υγρών

## 5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Η έγκαιρη διάγνωση και διαστρωμάτωση της σοβαρότητας της σήψης είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς οδηγεί σε αυξημένες πιθανότητες επιβίωσης μέσω της έγκαιρης έναρξης κατάλληλης θεραπείας. Οι βιοδείκτες μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία. Η χρήση τους δεν περιορίζεται μόνο στη διάγνωση, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως εργαλεία σταδιοποίησης βαρύτητας, δείκτες πρόγνωσης και καθορισμού ανταπόκρισης στην θεραπεία [6].

Στο παρελθόν, μία πληθώρα βιοδεικτών (περισσότερων από 180) έχει μελετηθεί για την χρήση τους στο σηπτικό σύνδρομο. Ο αριθμός αυτός είναι μεγαλύτερος από οποιαδήποτε άλλη ασθένεια. Αυτό αντικατοπτρίζει τους εξαιρετικά πολύπλοκους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του συνδρόμου που περιλαμβάνουν πολυάριθμα συστήματα, ομάδες κυττάρων και

κυτταροκίνες. Εξάλλου, είναι ενδεικτικό ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους βιοδείκτες έχουν μελετηθεί μόνο σε κλινικό επίπεδο, καθώς είναι εξαιρετικά δύσκολο να σχεδιαστούν πειραματικά μοντέλα που περιγράφουν με ακρίβεια όλες τις σκοπιές του σηπτικού συνδρόμου [5]. Έτσι, παρά τις πολυετείς και συστηματικές προσπάθειες, δεν έχει αναδειχθεί κάποια ουσία που να αποτελέσει το «gold standard» στη διάγνωση της σήψης.

Η ομάδα βιοδεικτών που έχει μελετηθεί περισσότερο είναι χωρίς αμφιβολία οι πρωτεΐνες οξείας φάσης. Η προκαλσιτονίνη (PCT) έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια, ωστόσο η σχετικά χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση της σήψης και η αύξηση των επιπέδων της σε άλλες μη λοιμώδεις καταστάσεις εμποδίζουν την αποδοχή της ως διαγνωστικό κριτήριο [25]. Παρά το γεγονός ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη έχει αποδεδειγμένα ασθενέστερη διαγνωστική αξία σε σχέση με την PCT, χρησιμοποιείται συχνά στην καθημερινή πράξη λόγω της διαθεσιμότητάς προσδιορισμού της. Αυξημένα επίπεδα CRP έχουν συνδεθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα οργανικής δυσλειτουργίας και θανάτου [26].

Μία άλλη ομάδα ουσιών που έχει μελετηθεί εκτενώς είναι οι κυτταροκίνες. Σε κλινικές μελέτες έχουν αναδειχθεί υψηλά επίπεδα TNF και IL-10 το πρώτο εικοσιτετράωρο νοσηλείας σηπτικών ασθενών. Ωστόσο, η ερμηνεία των τιμών κυτταροκινών στο αίμα είναι δυσχερής λόγω των ασταθών επιπέδων και της ιδιόρρυθμης χρονικής μεταβολής τους [27].

Ελάχιστες ουσίες έχουν μελετηθεί για την ικανότητά τους να διαχωρίσουν τη σήψη από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση άλλης αιτιολογίας και μάλιστα καμία δεν κατόρθωσε να αναδείξει ικανοποιητική

ευαισθησία και ειδικότητα [5]. Περισσότεροι βιοδείκτες δοκιμάστηκαν για την αναγνώριση των σηπτικών ασθενών το πρώτο εικοσιτετράωρο. Η φωσφολιπάση 2 ομάδας II (PLA2-II) ανέδειξε ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα στην αναγνώριση βακτηριαιμίας σε ενήλικες το πρώτο εικοσιτετράωρο νοσηλείας [28], ενώ τα επίπεδα CD64 είχαν επίσης υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην έγκαιρη διάγνωση σήψης σε ενήλικες, ωστόσο απέτυχαν να διαχωρίσουν ιογενή από βακτηριακή λοίμωξη και εντοπισμένη λοίμωξη από συστηματική σήψη [29].

Οι βιοδείκτες ενδεχομένως είναι πιο χρήσιμοι στο να αποκλείσουν παρά να διαγνώσουν τη σήψη. Τρεις μεταβλητές, η PCT , η καμπύλη χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και τα προϊόντα αποδόμησης ινώδους έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν υψηλό δείκτη αρνητικής προγνωστικής αξίας στη σήψη [5].

Οι περισσότεροι από τους βιοδείκτες της σήψης έχουν μελετηθεί ως προς την ικανότητά τους να διαχωρίσουν τους ασθενείς που είναι πιθανότερο να επιβιώσουν από αυτούς που είναι πιθανότερο να καταλήξουν ή να προβλέψουν την ανάπτυξη οργανικής ανεπάρκειας. Μετά την ανάπτυξη του μοντέλου PIRO ( Predisposing condition, severity of Infection, Response to therapy, Organ dysfunction – Προδιάθεση, Σοβαρότητα λοίμωξης, Ανταπόκριση στη θεραπεία, Οργανική δυσλειτουργία) για την διαστρωμάτωση των σηπτικών ασθενών, υπάρχει η σκέψη αυτοί οι βιοδείκτες να συνεισφέρουν σε αυτό το μοντέλο σταδιοποίησης παρά να χρησιμοποιούνται ξεχωριστά ως προγνωστικοί δείκτες [24].



Τέλος, κάποιοι βιοδείκτες έχει αποδειχθεί ότι έχουν χρησιμότητα στην καθοδήγηση της θεραπείας. Η χρήση της PCT για τον καθορισμό της διάρκειας της αντιμικροβιακής αγωγής συνδέεται με μείωση της χρήσης αντιβιοτικών και βελτιωμένη επιβίωση [30]. Η αντιμετώπιση της σήψης με νεότερες θεραπείες που στοχεύουν σε ανοσολογικούς μηχανισμούς επίσης μπορεί να καθοδηγηθεί με τη χρήση βιοδεικτών [31].

Συμπερασματικά, κανένας βιοδείκτης δεν κατόρθωσε προς το παρόν να αποτελέσει τον χρυσό κανόνα στη διάγνωση της σήψης. Καθημερινά εξετάζονται και μελετώνται νέες, πολλά υποσχόμενες ουσίες, ενώ κάποιες μελέτες που χρησιμοποιούν συνδυασμό δύο ή και περισσότερων βιοδεικτών δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα [32].

## **5.1 Προκαλσιτονίνη (PCT)**

Η προκαλσιτονίνη είναι χωρίς αμφιβολία ο περισσότερο μελετημένος και ο πιο πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης του σηπτικού συνδρόμου τα τελευταία χρόνια. Η αξία της στην διάγνωση και τον καθορισμό της βαρύτητας της σήψης, καθώς και στη λήψη σημαντικών αποφάσεων που αφορούν την χορήγηση αντιμικροβιακών, έχει αναδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες.

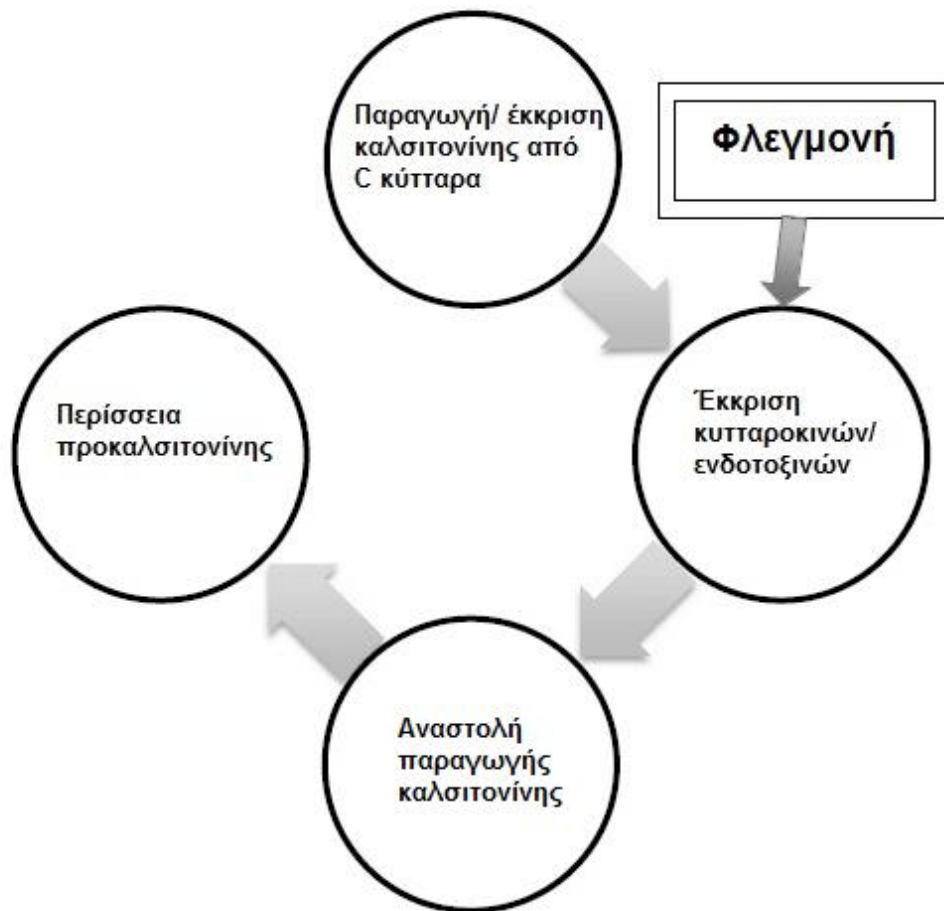
### **5.1.1 Βιολογικά χαρακτηριστικά**

Η προκαλσιτονίνη αποτελεί ένα πρόδρομο πεπτιδίο της καλσιτονίνης, ωστόσο οι βιολογικές της δράσεις είναι πολύ διαφορετικές. Η καλσιτονίνη είναι μία ορμόνη υπεύθυνη για την ομοιοστασία του ασβεστίου και παράγεται από τα C κύτταρα του θυρεοειδούς αδένος. Ως απάντηση κυρίως στην αύξηση της

συγκέντρωσης του ασβεστίου στο αίμα, αλλά και άλλα ερεθίσματα όπως νεοπλασματική δραστηριότητα στον θυρεοειδή, λήψη γλυκοκορτικοειδών, έκκριση γαστρίνης, γλυκαγόνου και β αδρενεργική διέγερση, ξεκινά η μεταγραφή του γονιδίου της προκαλσιτονίνης. Ακολούθως τα ριβοσώματα των C κυττάρων του θυρεοειδούς συνθέτουν το πρωτεϊνικό μόριο της προκαλσιτονίνης και κατόπιν αποκοπής των αμινοξέων 60-91 προκύπτει το μόριο της καλσιτονίνης. Η μοναδική γνωστή δράση της καλσιτονίνης είναι η μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο αίμα αναστέλλοντας την οστική επαναρρόφηση [33].

Η προκαλσιτονίνη, επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως κυτταροκίνη-διαμεσολαβητής στην παθογένεση του σηπτικού συνδρόμου. Αυτή η διπλή της λειτουργία οδήγησε στο χαρακτηρισμό της ως «ορμονοκίνη». Ως απάντηση σε φλεγμονή ή λοίμωξη, κυτταροκίνες που παράγονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως η IL-1β ο TNFα και η IL-6, καθώς και βακτηριακές ενδοτοξίνες παρεμποδίζουν το τελικό στάδιο σύνθεσης της καλσιτονίνης, και οδηγούν στην περίσσεια της προδρόμου ορμόνης προκαλσιτονίνης (Εικόνα 2) [34].

Τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα αυξάνουν μόλις 2 ώρες μετά την έκθεση σε λοιμώδη παράγοντα και φτάνουν στο μέγιστό τους μετά από 24 ώρες, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 22 με 26 ώρες. Αυτή η ταχεία αύξηση των επιπέδων της μετά από λοίμωξη, συνοδεύεται από επίσης ταχεία πτώση μετά από επιτυχή περιορισμό του λοιμώδη παράγοντα. Αυτά τα χαρακτηριστικά της είναι ξεκάθαρο ότι την καθιστούν πολύ καταλληλότερο



**Εικόνα 2.** Η αύξηση των επιπέδων προκαλσιτονίνης στη σήψη. Τροποποιημένο από Sullivan SM, Von Rueden KT. Using procalcitonin in septic shock to guide antibacterial therapy. *Dimens Crit Care Nurs* 2016, 35:66–73.

βιοδείκτη στην σήψη από ότι άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες ουσίες όπως η CRP που επιτυγχάνει μέγιστα επίπεδα σε πολύ μεγαλύτερο χρόνο (36 με 50 ώρες) [34].

Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της αυξάνουν περισσότερο στις βακτηριακές παρά τις ιογενείς λοιμώξεις. Αυτό αποδίδεται στην σύνθεση ιντερφερόνης-α από τα μακροφάγα σε περίπτωση ιογενούς λοίμωξης, που αναστέλλει την σύνθεση TNF [33]. Αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης έχουν

παρατηρηθεί και σε ασθενείς με άλλες οξείες και χρόνιες καταστάσεις, όπως εγκαύματα, παγκρεατίτιδα, ραβδομύλυση, καρδιακή ανακοπή, αυτοάνοσα νοσήματα όπως η νόσος Kawasaki και η αυτοάνοση ηπατίτιδα, καθώς και σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Τέλος, η λήψη ορισμένων φαρμάκων όπως μονοκλωνικά αντισώματα έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης. Αν και τέτοιες καταστάσεις συχνά περιπλέκουν την ερμηνεία των επιπέδων της σε σηπτικούς ασθενείς, είναι κοινή ομολογία ότι η προκαλσιτονίνη παρουσιάζει καλύτερη ειδικότητα στην διάγνωση της σήψης ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις. Εξάλλου, είναι άξιο αναφοράς ότι τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης ελάχιστα επηρεάζονται από την λήψη αντιφλεγμονωδών παραγόντων σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα (Πίνακας 4) [35].

Αν και ο τρόπος συμπεριφοράς της συγκέντρωσης της προκαλσιτονίνης σε σηπτικούς ασθενείς έχει εξηγηθεί σε μεγάλο βαθμό, παραμένει αναπάντητο το ερώτημα αν ο ρόλος που διαδραματίζει στο σηπτικό σύνδρομο είναι ευνοϊκός ή επιβλαβής. Μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους έχουν αναδείξει ότι η προκαλσιτονίνη προκαλεί ηπατική δυσλειτουργία ήδη από τα πρώιμα στάδια της σήψης [36], ενώ μελέτες σε ζώα έχουν αναδείξει τοξικότητα και αύξηση της θνητότητας μετά την εξωγενή χορήγηση προκαλσιτονίνης. Αντιθέτως, έχει αποδειχθεί η ικανότητα της προκαλσιτονίνης να εξουδετερώνει βακτηριακές ενδοτοξίνες και να μειώνει τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  σε πειραματικά μοντέλα ανθρώπινων μονοκυττάρων [37].

#### Πίνακας 4. Αίτια υπερπροκαλσιτονιναιμίας

Νευροενδοκρινικοί όγκοι	<ul style="list-style-type: none"><li>• Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς</li><li>• Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα</li><li>• Καρκινοειδές σύνδρομο</li></ul>
Συστηματική φλεγμονή	<ul style="list-style-type: none"><li>• Πνευμονική εισρόφηση</li><li>• Παγκρεατίτιδα</li><li>• Θερμοπληξία</li><li>• Μεσεντέρια ισχαιμία</li></ul>
Λοίμωξη	<ul style="list-style-type: none"><li>• Βακτηριακή</li><li>• Ιογενής</li><li>• Παρασιτική</li><li>• Σήψη</li></ul>
Τραύμα	<ul style="list-style-type: none"><li>• Χειρουργική επέμβαση</li><li>• Μηχανικό τραύμα</li><li>• Εγκαυματική νόσος</li></ul>

Τα τελευταία χρόνια, μετά την ανάδειξη της προκαλσιτονίνης ως χρήσιμου βιοδείκτη στην διαχείριση και μελέτη του σηπτικού συνδρόμου, έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι μέτρησης των επιπέδων της στο αίμα. Οι διαθέσιμες ημιποσοτικές ανοσοχρωματογραφικές μέθοδοι έχουν το πλεονέκτημα του χαμηλού κόστους και γρήγορου αποτελέσματος, ωστόσο το εύρος των αποδιδόμενων αποτελεσμάτων (συνήθως αρνητική, >2ng/ml ή >10ng/ml) και η περιορισμένη ακρίβειά τους τις καθιστούν ακατάλληλες για την διαχείριση σηπτικών ασθενών. Αντιθέτως οι ποσοτικές μέθοδοι που στηρίζονται σε ανοσοφθορισμό παρουσιάζουν μεγαλύτερη ακρίβεια μετρήσεων, ακόμα και σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι είναι η Diazyme PCT σε αναλυτή Roche Cobas (PCT-D), η BRAHMS

PCT σε αναλυτή Roche Cobas (PCT-BR) και η BRAHMS PCT-sensitive Kryptor (PCT-BK). Και οι τρεις μέθοδοι παρουσιάζουν ευνοϊκά χαρακτηριστικά, ωστόσο χρειάζεται προσοχή στην κλινική ερμηνεία των αποτελεσμάτων ανάλογα την μέθοδο, καθώς τα όρια των τιμών καθορίστηκαν για κλινική χρήση βάσει της PCT-BK. Συγκριτική μελέτη των μεθόδων ανέδειξε μειονεκτική απόδοση στις χαμηλές τιμές για την PCT-D, που ωστόσο έχει το πλεονέκτημα της ευρείας εφαρμογής στα περισσότερα βιοχημικά εργαστήρια. Από την άλλη, οι μέθοδοι PCT-BR και PCT-BK παρουσιάζουν άριστη ακρίβεια σε όλα τα εύρη τιμών, και συμφωνία τιμών μεταξύ τους, καθιστώντας τις καταλληλότερες για λήψη κλινικών αποφάσεων [38].

### **5.1.2 Διάγνωση, καθορισμός βαρύτητας και πρόγνωσης**

Ο ιδανικός βιοδείκτης για την σήψη οφείλει να έχει υψηλή διαγνωστική αξία, ώστε να οδηγεί σε έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση του συνδρόμου. Η αξία της προκαλσιτονίνης στην διάγνωση της σήψης έχει αναδειχθεί από πολλές μελέτες. Σε μία μετανάλυση των *Liu et al* διατυπώθηκε ότι η προκαλσιτονίνη, συγκρινόμενη με άλλους βιοδείκτες, έχει ικανοποιητική διαγνωστική αξία στον διαχωρισμό της σήψης από άλλης αιτιολογίας SIRS (περιοχή κάτωθεν της καμπύλης- AUC:0.85, τιμή αποκοπής- cut-off: 0.96 ng/ml) [39]. Άλλες μελέτες τόνισαν τους περιορισμούς της χρήσης μίας τιμής προκαλσιτονίνης στην διάγνωση της σήψης, ιδιαίτερα σε σχέση με κλινικούς παράγοντες όπως το είδος λοίμωξης και χαρακτηριστικά των ασθενών όπως η παχυσαρκία [40][41]. Τα τελευταία χρόνια δίνεται βαρύτητα στην ενίσχυση της διαγνωστικής αξίας της προκαλσιτονίνης, συνδυάζοντας την με άλλους σύγχρονους βιοδείκτες. Οι *Almansa et al* ανέδειξαν ότι η ποσοτικοποίηση της ανοσολογικής δυσλειτουργίας σε σηπτικούς ασθενείς, μέσω μέτρησης με

αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) γονιδίων που εκφράζουν κυτταροκίνες, βελτιώνει την διαγνωστική ισχύ της προκαλσιτονίνης [42].

Παρ' ότι η αξία της προκαλσιτονίνης στην διάγνωση της σήψης αμφισβητείται από αρκετούς ερευνητές, η ισχύς της στον καθορισμό της βαρύτητας και της πρόγνωσης έχει αποδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς η καθοδήγηση δύσκολων αποφάσεων όπως η παραμονή ή όχι ενός ασθενή στην ΜΕΘ έχει αδιαμφισβήτητη κλινική αξία. Τα επίπεδα προκαλσιτονίνης την πρώτη ημέρα έχουν ισχυρή συσχέτιση με την ενδοτοξιναιμία και τη θνητότητα [37]. Μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ ανέδειξε ότι η αδυναμία μείωσης της τιμής προκαλσιτονίνης μεταξύ πρώτης και τέταρτης ημέρας κατά 80% συνδέεται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας την 28<sup>η</sup> ημέρα [43]. Ανάλογη συσχέτιση αναδείχθηκε και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, και μάλιστα σε σχέση με την μείωση της προκαλσιτονίνης κατά 50% μεταξύ πρώτης και τέταρτης μέρας [44]. Επιπροσθέτως, οι *Huang et al* σε μελέτη παρατήρησης συμπέραναν ότι οι τιμές προκαλσιτονίνης συμπεριφέρονται ανάλογα και μεταξύ τρίτης και πέμπτης ημέρας [45]. Τα ευρήματα αυτά αντικατοπτρίζουν την ιδιαίτερα ευνοϊκή κινητική των επιπέδων της προκαλσιτονίνης στους σηπτικούς ασθενείς, δηλαδή την ταχεία αύξηση κατά την προσβολή και την ανάλογη μείωση μετά την κατάλληλη θεραπεία.

### **5.1.3 Πρόβλεψη μικροβιαϊμίας και καθορισμός παθογόνου**

Η ανάδειξη μικροβιαϊμίας είναι γνωστό ότι αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» στην διάγνωση της σήψης, ωστόσο η καθυστέρηση των αποτελεσμάτων και η απουσία μικροβιαϊμίας σε πολλούς σηπτικούς ασθενείς

περιορίζει την κλινική της αξία. Από την άλλη, η συχνή ανάδειξη μικροβιαμίας που οφείλεται σε επιμόλυνση περιπλέκει ακόμα περισσότερο την λήψη αποφάσεων. Η προκαλσιτονίνη έχει επιδείξει αξιόλογη ικανότητα στον διαχωρισμό αυτών των καταστάσεων. Οι *Oksuz et al* ανέδειξαν ότι η μέτρηση της προκαλσιτονίνης την πρώτη ημέρα μπορεί να προβλέψει με ικανοποιητική ευαισθησία(68.2%) και ειδικότητα(66.4%) μικροβιαμία , και μάλιστα μπορεί να διαχωρίσει μικροβιαμία από επιμόλυνση [46]. Στην ιδιαίτερη περίπτωση της πυελονεφρίτιδας, όπου η παρουσία μικροβιαμίας επηρεάζει σημαντικά τις αποφάσεις των θεραπόντων, η τιμή της προκαλσιτονίνης έχει ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση μικροβιαμίας [47][48].

Ο καθορισμός του υπεύθυνου παθογόνου της σήψης είναι εξαιρετικής σημασίας τόσο για την επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού σχήματος όσο και για την εύρεση της εστίας λοίμωξης. Με όριο διάγνωσης 3.39 ng/ml, η προκαλσιτονίνη διαγιγνώσκει την παρουσία gram αρνητικής μικροβιαμίας με ευαισθησία 80% και ειδικότητα 71%, σύμφωνα με μελέτη των *Guo et al* [49]. Επιπρόσθετα, επικουρώντας την δύσκολη απόφαση εμπειρικής χορήγησης αντιμυκητιακών φαρμάκων, ο συνδυασμός των τιμών (1,3)-β-D-γλυκάνης και προκαλσιτονίνης προβλέπει με αξιόλογη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία την μυκηταιμία [50]. Ωστόσο από κάποιες μελέτες αναδεικνύεται η αδυναμία της προκαλσιτονίνης να προβλέψει την μικροβιαμία σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, ακόμα και στις χαμηλότερες τιμές αποκοπής [51].

#### **5.1.4 Συσχέτιση με την εστία λοίμωξης και ειδικές ομάδες ασθενών**

Παρ' ότι η χρησιμότητα της προκαλσιτονίνης έχει αποδειχθεί για τον χειρισμό των ασθενών με σήψη εν γένει, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η μελέτη



της συμπεριφοράς της σε συγκεκριμένες λοιμώξεις και ομάδες ασθενών. Σε μεγάλη μελέτη παρατήρησης με 2952 ασθενείς φάνηκε ότι οι μέσες τιμές προκαλσιτονίνης διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα σε σηπτικούς ασθενείς με θετική καλλιέργεια χολής (5.98 ng/ml), ασκτικού υγρού (8.32 ng/ml), πλευριτικού υγρού (1.39 ng/ml) και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (0.46 ng/ml) , θέτοντας την υπόνοια ότι υψηλές τιμές προκαλσιτονίνης είναι ένδειξη ενδοκοιλιακής λοίμωξης ή λοίμωξης χοληφόρων ενώ χαμηλότερες τιμές είναι ένδειξη λοίμωξης αναπνευστικού ή κεντρικού νευρικού συστήματος [52]. Σε άλλη μελέτη μετεγχειρητικών ασθενών επίσης αναδείχθηκε σημαντική διαφορά των τιμών προκαλσιτονίνης ανάμεσα σε ασθενείς με μικροβαιμία ( 33.30 ng/ml), πυελονεφρίτιδα (66.84 ng/ml) και πνευμονία (20.59 ng/ml) [53].

Οι περισσότερες μελέτες για την χρησιμότητα της προκαλσιτονίνης στη σήψη αφορούν χωρίς αμφιβολία σε ασθενείς με λοιμώξεις αναπνευστικού. Οι *Self et al* , μετά από πολυκεντρική προοπτική μελέτη κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τιμές προκαλσιτονίνης συνδέονται ισχυρά με την ανάγκη διασωλήνωσης και υποστήριξης με αγγειοδραστικά φάρμακα σε ασθενείς με πνευμονία, ενώ αυτή η σύνδεση ισχυροποιήθηκε ακόμα περισσότερο όταν η τιμή προκαλσιτονίνης συνδυάστηκε με τις κοινές κλινικές βαθμολογίες που αφορούν την πνευμονία της κοινότητας [54]. Αυτά τα δεδομένα είναι πολύ χρήσιμα στο να αποφευχθεί μία μη αναγκαία νοσηλεία σε ΜΕΘ, με όλες τις πιθανές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν, και αντιστρόφως στο να νοσηλευτεί σε ΜΕΘ ένας ασθενής που έχει αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσει επιδείνωση της κατάστασής του. Σε μία εξαιρετικά ενδιαφέρουσα μελέτη από τους *Johansson et al*, αναδείχθηκε ότι τα επίπεδα προκαλσιτονίνης είναι αξιόπιστος δείκτης πνευμονιοκοκκικής νόσου σε

ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας(διάμεση τιμή 2.43 μg/L έναντι 0.24 μg/L σε ιογενή πνευμονία) [55]. Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι η χρήση της προκαλσιτονίνης προσθέτει ειδικότητα στην διάγνωση της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας με τα κλασσικά κλινικά κριτήρια [56].

Οι ασθενείς με εγκαύματα αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα ασθενών, καθώς πάσχουν από ένα βαρύ και διαρκές φλεγμονώδες σύνδρομο που καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την διάγνωση της λοίμωξης με κλινικά κριτήρια. Επιπροσθέτως, η συνεχής αυτή φλεγμονή προκαλεί αύξηση των τιμών όλων γνωστών βιοδεικτών της σήψης, περιπλέκοντας ακόμη περισσότερο την κατάσταση. Ωστόσο η προσαρμογή των τιμών αποκοπής σε υψηλότερα επίπεδα καθώς και η χρήση καθημερινών μετρήσεων προκαλσιτονίνης φαίνεται ότι αποκαθιστά την αξία της στον χειρισμό αυτών των ασθενών. Χρησιμοποιώντας την τιμή 5.12 ng/ml ως ουδό διάγνωσης, οι *Wu et al* ανέδειξαν ότι η προκαλσιτονίνη μπορεί να προβλέψει μικροβαιμία με καλή ευαισθησία (80%), ειδικότητα (80%) και θετική προγνωστική αξία (92.3%), ενώ σε μετανάλυση από τους *Cabral et al* φάνηκε ότι η καθημερινή μέτρηση προκαλσιτονίνης σε εγκαυματίες μπορεί να διαχωρίσει σηπτικούς από μη σηπτικούς ασθενείς [57][58]. Έτσι, η προκαλσιτονίνη αποτελεί τον πιο αξιόπιστο βιοδείκτη σήψης στους ασθενείς αυτούς , με εξαίρεση τους ασθενείς υπό συνεχή αιμοδιαδιήθηση όπου φαίνεται ότι εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο αποτελεί καταλληλότερο δείκτη, σύμφωνα με μελέτη των *Zu et al* [59].

Οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου αποτελούν μία άλλη ιδιαίτερη ομάδα ασθενών. Η διαφορική διάγνωση έξαρσης νόσου από λοίμωξη αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τους

θεράποντες, και η συνήθης αύξηση των δεικτών φλεγμονής και στις δύο περιπτώσεις καθιστά την χρήση τους προβληματική. Ωστόσο φαίνεται ότι οι τιμές προκαλσιτονίνης είναι κατά πολύ αυξημένες σε ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία σε σύγκριση με ασθενείς με έξαρση νόσου, ενώ η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική για ασθενείς με ηπιότερη λοίμωξη [60].

Οι λοιμώξεις μαλακών μορίων απαιτούν άρτιο χειρουργικό καθαρισμό και συντηρητική θεραπεία για την αντιμετώπισή τους. Ωστόσο η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής παρέμβασης συχνά είναι δύσκολο να καθοριστεί κλινικά. Η μεταβολή των τιμών της προκαλσιτονίνης μεταξύ πρώτης και δεύτερης μετεγχειρητικής μέρας φαίνεται ότι αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση του επιτυχούς χειρουργικού καθαρισμού [61].

Τέλος, μία άλλη ιδιαίτερη ομάδα ασθενών είναι αυτοί που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, καθώς τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες παρουσιάζουν σημαντική φλεγμονώδη αντίδραση που καθιστά δύσκολη την διάγνωση πιθανής λοίμωξης. Σε ενήλικες ασθενείς φαίνεται ότι τιμές προκαλσιτονίνης πάνω από 0.47 ng/ml διακρίνουν τη λοίμωξη από το SIRS με καλή ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ σε παιδιατρικούς ασθενείς οι μεταβολές των τιμών προκαλσιτονίνης μεταξύ πρώτης και τρίτης μετεγχειρητικής ημέρας είναι πιο αξιόπιστος δείκτης [62][63].

### **5.1.5 Καθοδήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας**

Είναι φανερό ότι η προκαλσιτονίνη συγκεντρώνει ιδιότητες που την καθιστούν ίσως τον καταλληλότερο βιοδείκτη του σηπτικού συνδρόμου. Αυτή

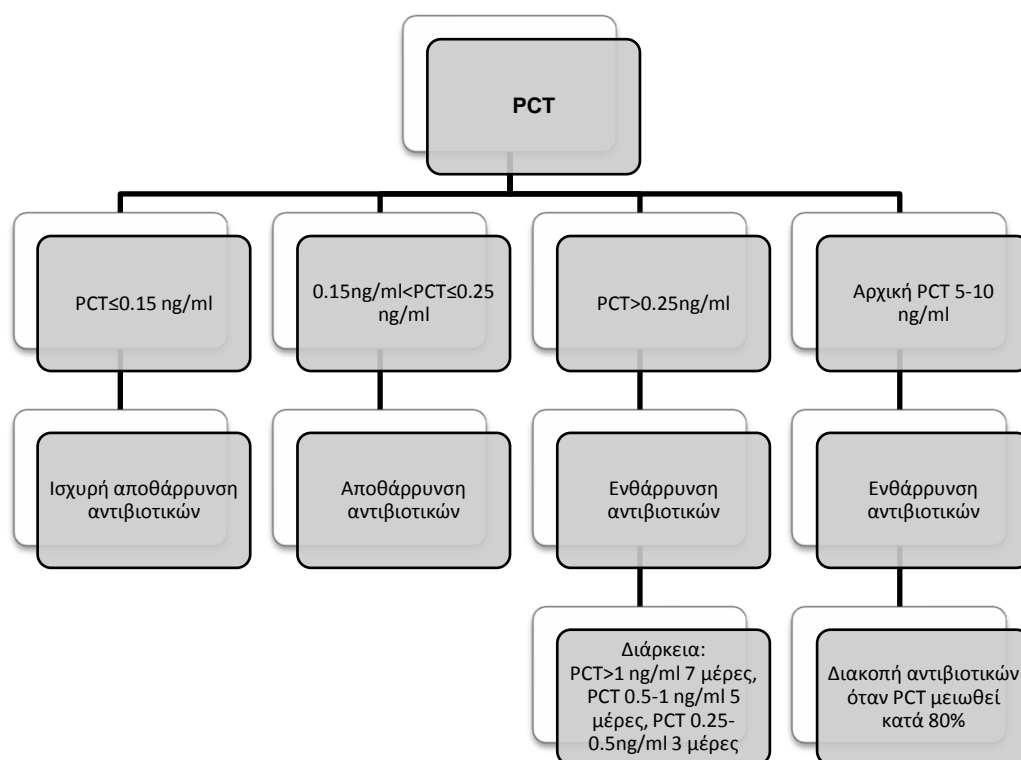
η πεποίθηση οδήγησε πολυάριθμους μελετητές στην αναζήτηση τρόπων χρησιμοποίησης της στην καθημερινή κλινική πράξη. Τα τελευταία χρόνια, πολυάριθμες μελέτες έγιναν με σκοπό την χρήση των επιπέδων προκαλσιτονίνης για την καθοδήγηση της αντιμικροβιακής θεραπείας, τόσο αφορά την έναρξη αυτής, όσο και την απόφαση για διακοπή της. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι ενθαρρυντικά και η χρήση της προκαλσιτονίνης σε αυτό το επίπεδο προκρίνεται από πολλές επιστημονικές εταιρίες με αποτέλεσμα να συμπεριλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες τους.

Η πιο ευρεία εφαρμογή πρωτοκόλλων προκαλσιτονίνης στην αντιμικροβιακή θεραπεία έχει γίνει χωρίς αμφιβολία σε ασθενείς με λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού. Η μεγάλη μελέτη ProPaed από τους *Baer et al*, ανέδειξε ότι η εφαρμογή ενός τέτοιου πρωτόκολλου τόσο για την έναρξη όσο και για την διακοπή των αντιβιοτικών σε παιδιά μειώνει την διάρκεια έκθεσης σε αντιβιοτικά χωρίς να έχει δυσμενή επίπτωση στην έκβαση των ασθενών [64]. Στους ενήλικες, μεγάλες μεταanalύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή πρωτόκολλου προκαλσιτονίνης εκτός από μείωση της έκθεσης σε αντιβιοτικά προκαλεί και μείωση στο ποσοστό έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής χωρίς να αυξάνει τη θνητότητα και τη διάρκεια νοσηλείας [65]. Μάλιστα οι *Schuetz et al* ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας με την χρήση πρωτόκολλου προκαλσιτονίνης, που αποδόθηκε σύμφωνα με τους συγγραφείς στην μείωση των παρενεργειών από αντιβιοτικά και στην ώθηση στους θεράποντες για αναζήτηση εναλλακτικών διαγνώσεων σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και χαμηλή προκαλσιτονίνη, όπως πνευμονική εμβολή και καρδιακή ανεπάρκεια [66]. Μία ενδιαφέρουσα χρήση

της προκαλσιτονίνης έγινε από τους *Masia et al*, οι οποίοι χρησιμοποίησαν τη γνώση ότι η πνευμονιοκοκκική πνευμονία προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της προκαλσιτονίνης από άλλα αίτια πνευμονίας. Έτσι δημιούργησαν ένα πρωτόκολλο χρήσης αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με πνευμονία και PCT < 0.5ng/ml και λεβοφλοξασίνης σε PCT ≥ 0.5ng/ml που μείωσε σημαντικά την χρήση της λεβοφλοξασίνης χωρίς δυσμενή επίπτωση στην θεραπεία των ασθενών [67].

Οι ασθενείς με έξαρση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και άσθματος αποτελούν μία ομάδα ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από την εφαρμογή παρόμοιων πρωτοκόλλων. Αυτές οι εξάρσεις δεν οφείλονται πάντα σε παθογόνα και μάλιστα τις περισσότερες φορές όταν υπάρχει λοιμώδης αίτιο αυτό είναι ιός. Ωστόσο η δυσκολία διάκρισης της αιτιολογίας με κλινικά κριτήρια οδηγεί σε μεγάλη κατάχρηση αντιβιοτικών από τους θεράποντες. Πολυάριθμες μελέτες και μεταanalύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή πρωτοκόλλων προκαλσιτονίνης για την έναρξη και διακοπή των αντιβιοτικών σε αυτούς τους ασθενείς μειώνει την συνολική έκθεση στα αντιβιοτικά χωρίς να τους βλάπτει. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε όφελος στη θνητότητα, τα ευρήματα σπειρομέτρησης και τη συχνότητα εξάρσεων [68][69][70][71][72]. Επιπρόσθετα, μελέτες ανέδειξαν ότι προκύπτει μείωση κόστους κατά 144, 198 και 81 ευρώ ανά νοσηλευόμενο ασθενή σε Ολλανδία, Γερμανία και Ηνωμένο Βασίλειο αντίστοιχα [73]. Ωστόσο είναι άξιο αναφοράς ότι οι *Daubin et al* κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μείωση της έκθεσης σε αντιβιοτικά δεν παρατηρείται σε ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ που καταλήγουν σε ΜΕΘ [74].

Τα πρωτόκολλα προκαλσιτονίνης που εφαρμόζονται σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν ιδιαίτερες διαφορές ανάμεσα στις διάφορες μελέτες. Για την έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας χρησιμοποιείται ως όριο το 0.25 ng/ml, ενώ για την διακοπή συνήθως η μείωση κατά 80% από την μέγιστη τιμή (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3.** Αλγόριθμος καθοδήγησης αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού

Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ η παρατεταμένη αντιμικροβιακή θεραπεία συνδέεται με συχνότερες παρενέργειες, ανάπτυξη πολυανθεκτικών στελεχών μικροβίων και αυξημένο κόστος νοσηλείας. Στις περισσότερες μελέτες η χρήση πρωτόκολλων προκαλσιτονίνης για την έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας δεν είχε τα αναμενόμενα ευνοϊκά αποτελέσματα στην έκβαση και στη χρήση αντιβιοτικών, με αποτέλεσμα η έναρξη αντιμικροβιακών να εξακολουθεί να γίνεται με κλινικά

κριτήρια στα περισσότερα κέντρα [75]. Ωστόσο, πολλές μεγάλες προοπτικές μελέτες κατέληξαν στο ομόφωνο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή πρωτόκολλων προκαλσιτονίνης για την διακοπή αντιβιοτικών σε ασθενείς ΜΕΘ μειώνει την έκθεση στα αντιβιοτικά κατά δύο με τέσσερις μέρες χωρίς δυσμενή επίπτωση στη θνητότητα [76]. Οι *Iankova et al* επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα σε μετανάλυση που περιελάμβανε 10 μελέτες και 3489 ασθενείς. Ακόμα πιο ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή αυτών των πρωτόκολλων οδηγεί σε μείωση της θνητότητας. Οι *de Jong et al* με την προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη SAPS κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θνητότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που εντάχθηκαν σε πρωτόκολλο χρήσης προκαλσιτονίνης, και στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε μεταγενέστερη μετανάλυση από τους *Huang et al* [77][78]. Το αισιόδοξο και αναπάντεχο αυτό εύρημα αποδόθηκε στο ότι η γνώση των τιμών προκαλσιτονίνης από τους θεράποντες οδηγεί σε πιο έγκαιρες και σωστές διαγνώσεις, ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκε από μετανάλυση των *Zhang et al* [79]. Τα δεδομένα είναι λιγότερα σχετικά με παιδιατρικές ΜΕΘ, ωστόσο φαίνεται ότι η χρήση της προκαλσιτονίνης σε συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες όπως η CRP μπορεί να οδηγήσει επίσης σε μείωση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών [80].

Οι μελέτες που αφορούν βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε ΜΕΘ παρουσιάζουν κάποιες αδυναμίες που δυσχεραίνουν την ερμηνεία των ευρημάτων τους. Το βασικότερο πρόβλημα είναι ότι δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ ερευνητών για τις τιμές αποκοπής που πρέπει να χρησιμοποιηθούν στους σχετικούς αλγόριθμους (Πίνακας 5). Επιπρόσθετα, η συμμόρφωση των ιατρών που συμμετείχαν στις μελέτες στα πρωτόκολλα προκαλσιτονίνης ήταν

χαμηλή, αντικατοπτρίζοντας την ανασφάλεια διακοπής αντιμικροβιακών νωρίτερα από την επικρατούσα πρακτική. Οι *Shehabi et al* κατάφεραν να μειώσουν το ποσοστό μη συμμόρφωσης σε μελέτη τους προσδιορίζοντας χαμηλότερη τιμή αποκοπής (0.1 ng/ml), ωστόσο αυτό οδήγησε στο να μην αναπαραχθούν τα ευνοϊκά αποτελέσματα στην έκθεση των ασθενών σε αντιβιοτικά [81]. Σε κάθε περίπτωση, υπάρχει ομοφωνία ότι η χρήση αλγόριθμου με βάση την προκαλσιτονίνη για την διακοπή των αντιβιοτικών στη ΜΕΘ οδηγεί σε ορθότερη χρήση αυτών, και ως αποτέλεσμα αυτή η σύσταση συμπεριλαμβάνεται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του Surviving Sepsis Campaign [82], ενώ υπάρχουν ισχυρά δεδομένα ότι οδηγεί σε σημαντική μείωση κόστους νοσηλείας στις ΜΕΘ [83].

**Πίνακας 5.** Τυχαιοποιημένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα αλγόριθμου προκαλσιτονίνης σε ασθενείς ΜΕΘ

Μελέτη	PCT (ng/ml)	Μέση διάρκεια αντιβιοτικών (ημέρες)	Θνητότητα
<i>Bouadma et al</i> [84]	<0.5 ή >80% μείωση	10.3 (PCT) 13.3 (ελέγχου)	21% (PCT) 20% (ελέγχου)
<i>de Jong et al</i> [77]	<0.5 ή >80% μείωση	5.7 (PCT) 7.3 (ελέγχου)	20% (PCT) 25% (ελέγχου)
<i>Deliberato et al</i> [85]	<0.5 ή >90% μείωση	15.5 (PCT) 17.3 (ελέγχου)	2% (PCT) 10% (ελέγχου)
<i>Shehabi et al</i> [81]	<0.1 ή >90% μείωση	11.7 (PCT) 13.0 (ελέγχου)	11% (PCT) 8% (ελέγχου)



Μία σημαντική υποομάδα ασθενών ΜΕΘ είναι αυτοί που πάσχουν από πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα ( Ventilator Associated Pneumonia – VAP). Οι *Stolz et al* , με την μελέτη ProVAP, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση αλγόριθμου προκαλσιτονίνης για την διακοπή των αντιβιοτικών οδηγεί σε σημαντική μείωση των ημερών υπό αντιμικροβιακή αγωγή χωρίς αρνητική επίπτωση στην έκβαση των ασθενών [86]. Μάλιστα το εύρημα αυτό επαναλήφθηκε σε μελέτη που αφορούσε ασθενείς με VAP από αζυμωτικά παθογόνα που αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα παθογόνων που προκαλούν λοίμωξη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς [87].

Η εμπύρετος ουδετεροπενία παραμένει μία από τις πιο σοβαρές επιπλοκές για ογκολογικούς και αιματολογικούς ασθενείς. Αν και τα κριτήρια έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής είναι απλά και άρτια ορισμένα, η ιδανική διάρκεια θεραπείας παραμένει άγνωστη. Σε αυτούς τους ασθενείς έχει αναδειχθεί ότι η προκαλσιτονίνη αποτελεί βιοδείκτη με πολύ καλή ειδικότητα για την ανίχνευση βακτηριακής λοίμωξης, βοηθώντας περισσότερο στην επιβεβαίωση αυτής, παρά τον αποκλεισμό της ( ειδικότητα 88%, ευαισθησία 65%, LR+ 5.49) [88]. Ωστόσο, οι *Lima et al* κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση ενός αλγόριθμου με ουδό την τιμή PCT<0.5 ng/ml ή μείωση κατά 90% δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση της χρήσης αντιμικροβιακών [89]. Ενδεχομένως χρειάζονται περισσότερες ανάλογες μελέτες για να επανεξεταστεί η δυνατότητα χρήσης αλγόριθμων προκαλσιτονίνης σε αυτούς τους ασθενείς.

Τέλος, άλλη μια κατηγορία λοιμώξεων που δεν υπάρχει συναίνεση για την διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας είναι οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Σε δύο προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες οι *Mahmutaz et al* και *Slieker et al* ,

χρησιμοποιώντας διαφορετικά κριτήρια και τιμές αποκοπής PCT για την διακοπή των αντιβιοτικών, κατέληξαν στο ομόφωνο συμπέρασμα ότι η διάρκεια αντιβιοτικής θεραπείας μειώθηκε στατιστικά σημαντικά, χωρίς δυσμενή επίπτωση στην επιβίωση και την πιθανότητα υποτροπής [90][91].

Συνοψίζοντας, η χρήση αλγορίθμων με βάση τις τιμές προκαλσιτονίνης για την καθοδήγηση της αντιμικροβιακής θεραπείας σε σηπτικούς ασθενείς αποτελεί ένα σημαντικό νέο όπλο στην φαρέτρα των ιατρών, ιδιαίτερα στην εποχή που η αντιμικροβιακή αντοχή αποτελεί σοβαρό παγκόσμιο κίνδυνο αναγνωρισμένο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Ωστόσο, η δυσαρμονία των μελετών στο ζήτημα της επιλογής των βέλτιστων τιμών αποκοπής και τα μεγάλα ποσοστά μη συμμόρφωσης των θεραπόντων στα σχετικά πρωτόκολλα, περιορίζουν την ευρεία εφαρμογή τους. Περισσότερες μελέτες με σκοπό την συναίνεση στο θέμα των ιδανικών τιμών και πιο εντατική εκπαίδευση των ιατρών ίσως συμβάλλουν στην καθιέρωση αυτού του εργαλείου.

## **5.2 Διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1, παρόμοια με την fms ( Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)**

Η sFlt-1 είναι μία πρωτεΐνη, κινάση της τυροσίνης με αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες. Τα τελευταία χρόνια, έχει μελετηθεί εκτενώς η συμμετοχή της σε παθολογικές διεργασίες που παθοφυσιολογικά χαρακτηρίζονται από διαταραχή της διαδικασίας της αγγειογένεσης, όπως η προεκλαμψία, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και η σήψη.

### 5.2.1 Βιολογικά χαρακτηριστικά

Ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου ( Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), είναι ένα σημαντικός ρυθμιστής της αγγειογένεσης, προάγοντας την επιβίωση, ανάπτυξη και μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ωστόσο, διαδραματίζει και σημαντικό ρόλο στη διαταραχή του ενδοθηλίου σε καταστάσεις φλεγμονής, προάγοντας αγγειοδιαστολή και αυξημένη διαπερατότητα. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ο VEGF συνδέεται με δύο υποδοχείς- κινάσες της τυροσίνης, τον VEGFR-1 ή Flt-1 και τον VEGFR-2 ή Flk-1, με αποτέλεσμα την προαγωγή της αγγειογένεσης. Ωστόσο, ο VEGF συνδέεται επίσης με μία διαλυτή μορφή του Flt-1 , την sFlt-1. Η τελευταία είναι μία συντετμημένη πρωτεΐνη που δεν διαθέτει την περιοχή που ευθύνεται για την ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος, λειτουργώντας έτσι ως ανταγωνιστικός αναστολέας του VEGF στα ενδοθηλιακά κύτταρα [92].

Η σημασία του αγγειακού ενδοθηλίου στην παθογένεση του σηπτικού συνδρόμου είναι ευρέως γνωστή. Συμμετέχει σε μηχανισμούς που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την διαταραχή της αγγειακής διαπερατότητας, του μηχανισμού πήξης και την συστηματική φλεγμονή. Μελέτες έχουν δείξει ότι στην πορεία της σήψης, τα επίπεδα του VEGF αυξάνονται, οδηγώντας σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, προσκόλληση λευκοκυττάρων και σχηματισμό θρόμβων. Έτσι, φαίνεται ότι η συμμετοχή του sFlt-1 στη σήψη εντάσσεται στο πλαίσιο της αντιφλεγμονώδους απάντησης του ξενιστή. Αν και οι μηχανισμοί έκφρασης και έκκρισης της στο σηπτικό σύνδρομο είναι σε μεγάλο ποσοστό άγνωστοι, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η υποξία, το

ενδοθηλιακό stress και η διέγερση του συμπαθητικού προάγουν την έκκρισή της [93].

Στην περίπτωση της προεκλαμψίας, πειραματικά δεδομένα από μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι ο VEGF διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου των τριχοειδών του πλακούντα. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η περίσσεια κυκλοφορούσας sFlt-1 που εκκρίνεται από τον πλακούντα στην προεκλαμψία ως απάντηση στην ισχαιμία του οργάνου, οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, υπέρταση και πρωτεϊνουρία, αναστέλλοντας τη δράση του VEGF [94].

Η αγγειογένεση είναι γνωστό ότι έχει ρόλο κλειδί στην παθογένεση των συμπαγών όγκων. Ως αναμενόταν, μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση παραγόντων που αναστέλλουν την αγγειογένεση, όπως η sFlt-1, αναστέλλουν την ανάπτυξη νεοπλασμάτων όπως του μαστού. Οι *Mahey et al* ανέδειξαν ότι τα επίπεδά της αυξάνουν δραστικά στο πλάσμα νεαρών γυναικών μετά από άσκηση, και διατύπωσαν την άποψη ότι αυτό εξηγεί σε κάποιο ποσοστό την προστατευτική δράση της άσκησης έναντι του καρκίνου του μαστού [95].

### **5.2.2 Χρήση ως βιοδείκτης**

Η πρώτη εφαρμογή της sFlt-1 ως βιοδείκτη έγινε στην πρώιμη διάγνωση της προεκλαμψίας. Η παρατήρηση ότι τα επίπεδα της αυξάνουν σημαντικά σε ασθενείς με προεκλαμψία, ενώ τα επίπεδα του VEGF και του ανθρώπινου πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα (Placental Growth Factor – PlGF) μειώνονται, οδήγησε στη διενέργεια μελετών που εξέτασαν την αξία της ως δείκτη πρώιμης διάγνωσης της νόσου [96]. Οι *Zeisler et al*, μετά από μία

προοπτική πολυκεντρική μελέτη με 500 ασθενείς, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο λόγος sFlt-1/PlGF , με τιμή <38 προβλέπει με ικανοποιητική ακρίβεια την απουσία προεκλαμψίας μία εβδομάδα μετά την μέτρηση (αρνητική προγνωστική αξία 99,3%) [97]. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί η επιρροή της χρήσης αυτού του δείκτη στην περιγεννητική και μητρική θνητότητα, ωστόσο αναμένεται σε κάθε περίπτωση να αποτρέψει περιττές νοσηλείες εγκύων χαμηλού κινδύνου και να οδηγήσει σε νοσηλείες εγκύων υψηλού κινδύνου που θα διέφευγαν.

Η χρήση της sFlt-1 έχει μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με ελονοσία. Ειδικά στα παιδιά, η ανάδειξη δεικτών που βοηθούν στη διαστρωμάτωση βαρύτητας της νόσου μπορεί να βελτιώσει αισθητά τις θεραπευτικές στρατηγικές. Η μελέτη των *Conroy et al*, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παιδιά με συγκέντρωση sFlt-1 >4.08 ng/ml είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης σοβαρής αναιμίας και θανάτου κατά τη νοσηλεία τους. Η διάγνωση της ελονοσίας στις έγκυες είναι μία πρόκληση, καθώς η ευαισθησία των συμβατικών μεθόδων μειώνεται δραστικά κατά την εγκυμοσύνη (ταχεία διαγνωστικά kit, μικροσκόπηση επιχρίσματος). Ωστόσο οι *Ruizendaal et al* δεν ανακάλυψαν σημαντική διαφορά συγκεντρώσεων sFlt-1 στους πάσχοντες [98]

Η ταχεία διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) είναι εξαιρετικά σημαντική. Αν και η χρήση της καρδιακής τροπονίνης έχει συμβάλει τα μέγιστα σε αυτόν τον τομέα, έχει το μειονέκτημα της καθυστερημένης αύξησης σε ασθενείς με ΟΣΣ. Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν ότι ο συνδυασμός νεότερων βιοδεικτών με την τροπονίνη μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση ή τον αποκλεισμό μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Οι *Liebetrau et al* μέτρησαν τα επίπεδα sFlt-1 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση για

υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια που μιμείται την οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ταχεία αύξηση της τα πρώτα 15 λεπτά μετά την ισχαιμία και σταδιακή μείωση σε βάθος 8 ωρών [99]. Στο μέλλον αναμένονται κλινικές μελέτες που θα εκτιμήσουν τη διαγνωστική αξία της sFlt-1 στα ΟΣΣ.

Όπως προαναφέρθηκε, η sFlt-1 φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαταραχή του αγγειακού ενδοθηλίου στο σηπτικό σύνδρομο. Αυτό επιβεβαιώνεται και σε κλινικό επίπεδο από πολλές μελέτες. Οι *Greco et al*, σύγκριναν τα επίπεδα της sFlt-1 υγιών εθελοντών, νοσηλευόμενων ασθενών και σηπτικών ασθενών με θετικές καλλιέργειες αίματος. Τα επίπεδά της ήταν σημαντικά υψηλότερα στο αίμα των σηπτικών ασθενών από ότι των υπόλοιπων νοσηλευόμενων ( $p= 0.0088$ ), ενώ και οι δύο ομάδες είχαν υψηλότερα επίπεδα από τους εθελοντές. Μάλιστα παρατηρήθηκε τάση θετικής συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα sFlt-1 και την βαθμολογία SOFA [92]. Η μελέτη ProCESS, που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της πρώιμης στοχευμένης θεραπείας σε σηπτικούς ασθενείς, περιελάμβανε μετρήσεις βιοδεικτών που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή διαπερατότητα, όπως η sFlt-1. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι τα επίπεδα της τόσο την πρώτη όσο και την δεύτερη μέρα συνδέονται με αυξημένη θνητότητα. Μάλιστα η sFlt-1 ήταν ο πιο κατάλληλος δείκτης από τους εξεταζόμενους παρουσιάζοντας  $AUC=0.74$ , καθιστώντας τον έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη για το σηπτικό σύνδρομο, και ιδιαίτερα για τον καθορισμό της πρόγνωσης [100].

Εξάλλου, η διαγνωστική αξία της sFlt-1 έχει μελετηθεί και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που ενέχουν συστηματική φλεγμονή. Τα επίπεδα της βρέθηκε ότι είναι αυξημένα σε ασθενείς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών που είχαν λοίμωξη, ενώ έχει ικανοποιητική συσχέτιση με την

βαρύτητα της οξείας παγκρεατίτιδας [101][102]. Τέλος, οι *Gorycka et al*, ανέδειξαν ότι η βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας συνδέεται όχι μόνο με τα επίπεδα της sFlt-1, αλλά και με ασθενείς που είναι φορείς συγκεκριμένων πολυμορφισμών των γονιδίων που την κωδικοποιούν [103].

### **5.3 Ανθρώπινος πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (Placental Growth Factor, PlGF)**

Ο PlGF είναι μία πρωτεΐνη που επηρεάζει όχι μόνο την διαδικασία της αγγειογένεσης αλλά και μία σειρά άλλων βιολογικών διεργασιών που επεκτείνεται συνεχώς με νέες μελέτες. Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του είναι ότι φαίνεται να μην διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, όμως συμμετέχει πολύ πιο ενεργά σε διάφορες παθολογικές διεργασίες.

#### **5.3.1 Βιολογικά χαρακτηριστικά**

Η δράση του PlGF εντάσσεται στην ίδια διαδικασία αγγειογένεσης που περιγράφηκε για τον VEGF. Ωστόσο, ενώ ο VEGF συνδέεται τόσο με τον Flt-1 όσο και με τον Flk-1 υποδοχέα, ο PlGF συνδέεται μόνο με τον Flt-1 και την διαλυτή μορφή του sFlt-1 που λειτουργεί ουσιαστικά ως αναστολέας του VEGF. Ο Flt-1, ενώ έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τον VEGF, παρουσιάζει πολύ ασθενέστερη δράση κινάσης της τυροσίνης λειτουργώντας έτσι ουσιαστικά ως «παγίδα» στις λειτουργίες του VEGF. Έτσι, ο PlGF παρεκτοπίζοντας τον VEGF από τον ασθενή Flt-1, προάγει τη σύνδεσή του με τον πολύ ισχυρότερο Flk-1 με τελικό αποτέλεσμα την ενίσχυση της ανάπτυξης των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειογένεση [104].

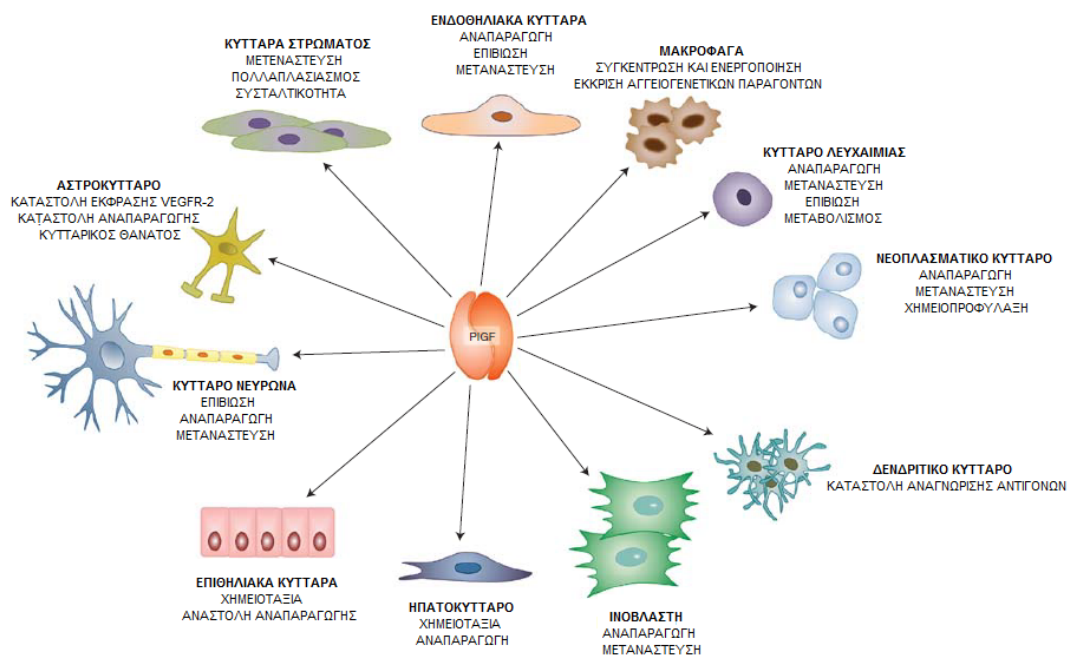
Επιπρόσθετα από αυτό το κλασσικό μοντέλο λειτουργίας του PlGF, φαίνεται ότι οι δράσεις του ρυθμίζονται και από άλλους πιο περίπλοκους μηχανισμούς με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, τα μακροφάγα εκφράζουν κυρίως τον υποδοχέα Flt-1, με αποτέλεσμα η ενεργοποίηση από τον PlGF να οδηγεί σε διεργασίες διαφορετικές από την ενεργοποίηση του VEGF. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως η παθογένεση μερικών νεοπλασμάτων, έχει βρεθεί ότι ο σχηματισμός του ετεροδιμερούς VEGF:PlGF λειτουργεί εις βάρος του σχηματισμού ομοδιμερών VEGF:VEGF με τελικό αποτέλεσμα την μειωμένη αγγειογενετική δραστηριότητα αυτών των νεοπλασμάτων. Φαίνεται ότι σε παθολογικές καταστάσεις, ερεθίσματα όπως η υποξία, ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες μεταβάλλουν την έκκριση και τη λειτουργία του PlGF.

Εξάλλου, η δράση του PlGF δεν περιορίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά επεκτείνεται σε πολλές ομάδες κυττάρων και βιολογικές δραστηριότητες (Εικόνα 4). Αν και οι συνήθεις δράσεις του αφορούν την επιβίωση, μετανάστευση και ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων, μέσω των προαναφερθέντων πολύπλοκων μηχανισμών, η δράση του στις διάφορες παθολογικές διεργασίες είναι συχνά απρόβλεπτη και αντικείμενο αντικρουόμενων απόψεων [105].

Στην μυοκαρδιακή ισχαιμία, ο βιώσιμος ιστός στα όρια της ισχαιμικής ζώνης παρουσιάζει αντιρροπιστική υπερτροφία που πρέπει να υποστηριχθεί από ανάλογη αγγειογένεση. Ο ρόλος του PlGF σε αυτή τη διεργασία αναδείχθηκε μετά από μελέτη των *Carmeliet et al*, όταν επίμυες με ανεπάρκεια PlGF παρουσίασαν μειωμένη φλεγμονή και αγγειογένεση στα όρια της ισχαιμικής ζώνης [106]. Ανάλογες δράσεις παρουσιάζει ο PlGF στην



ισχαιμία άκρων, την αποκατάσταση καταγμάτων και τον σχηματισμό ουλής [105].



**Εικόνα 4.** Οι δράσεις του PIGF σε διάφορα κύτταρα. Τροποποιημένο από Dewerchin M, Carmeliet P. PIGF: A multitasking cytokine with disease-restricted activity. Cold Spring Harb Perspect Med 2012, 2:1–24.

Ο PIGF προάγει την αγγειοδιαστολή στα αγγεία του ενδομητρίου, του μυομητρίου, του μεσεντερίου και του υποδόριου ιστού. Αυτές οι δράσεις ενισχύονται κατά την εγκυμοσύνη στις μητριάες αρτηρίες, επικουρώντας την απαραίτητη προσαρμογή του οργάνου στις αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις. Αυτό επιβεβαιώνεται από την παρατήρηση ότι τα επίπεδα του είναι μειωμένα στην προεκλαμψία, όπου υπάρχει υπέρταση και υποάρδευση της μήτρας [107].

Στο σηπτικό σύνδρομο, ο ρόλος του PIGF είναι εξαιρετικά πιο περίπλοκος. Τα υψηλά επίπεδα PIGF σε σηπτικούς ασθενείς έχουν συνδεθεί

με προαγωγή της δράσης του VEGF μέσω ενίσχυσης της σύνδεσης VEGF:Fik-1 όπως περιγράφηκε παραπάνω στο κλασικό μοντέλο λειτουργίας του PlGF. Είναι γνωστό ότι ο VEGF παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της σήψης μέσω αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας, της προσκόλλησης λευκοκυττάρων και του σχηματισμού θρόμβων. Τα παραπάνω εξηγούν τα ευρήματα των κλινικών ερευνών που ανέδειξαν ότι υψηλά επίπεδα PlGF συνδέονται με αυξημένη βαρύτητα και θνητότητα. Από την άλλη, τα ευρήματα μελετών σε ζώα οδηγούν προς την αντίθετη κατεύθυνση. Επίμυες με ανεπάρκεια PlGF και σήψη παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα. Αυτό κατά μερικούς εξηγείται από περίσσεια VEGF ως αποτέλεσμα έλλειψης PlGF και από ισχυρότερη δράση του VEGF λόγω στροφής σε παραγωγή ομοδιμερών VEGF:VEGF παρά VEGF:PlGF. Έτσι, ενώ μέχρι πρόσφατα η επικρατούσα άποψη ήταν ότι ο PlGF διαδραματίζει έναν καθαρά προφλεγμονώδη ρόλο στη σήψη, διαφαίνεται ότι εκφράζει μία διαρκώς μεταβαλλόμενη αντίδραση του ξενιστή στη λοίμωξη [108].

### **5.3.2 Κλινική χρησιμότητα**

Η συμμετοχή του PlGF στην παθογένεση πολυάριθμων παθολογικών καταστάσεων οδήγησε πολλούς ερευνητές στην αναζήτηση πιθανών θεραπευτικών εφαρμογών είτε με την προαγωγή είτε με την αναστολή της λειτουργίας του. Τέτοιες πιθανές εφαρμογές είναι η βελτίωση της επούλωσης του μυοκαρδίου μετά από ισχαιμία και η πρόληψη της προεκλαμψίας με θεραπείες που βασίζονται στην χορήγηση PlGF. Από την άλλη, η αναστολή της λειτουργίας του με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της αγγειογένεσης σε νεοπλάσματα αποτελεί αντικείμενο μελέτης για πιθανά νέα αντινεοπλασματικά

φάρμακα. Ωστόσο ο περίπλοκος μηχανισμός δράσης του και η απρόβλεπτη συμπεριφορά του στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις και κύτταρα καθιστά τις προσπάθειες αυτές επίπονες αφού υπάρχει ενδεχόμενο εμφάνισης μη αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών [105].

Ο PIGF αποτελεί επίσης αντικείμενο μελετών για την χρήση του ως βιοδείκτη. Όπως προαναφέρθηκε, η ευεργετική του δράση στην προεκλαμψία βρήκε εφαρμογή στην χρήση του λόγου sFlt-1/PIGF ως ισχυρού δείκτη αποκλεισμού της διάγνωσης. Στο σηπτικό σύνδρομο, μελέτες έδειξαν όχι μόνο ότι τα επίπεδα PIGF είναι αυξημένα σε σηπτικούς ασθενείς, αλλά και ότι ο PIGF αποτελεί υποψήφιο νέο βιοδείκτη που σχετίζεται με την βαρύτητα και την πρόγνωση του συνδρόμου [108]

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σήψη ορίζεται ως μία απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από απορρυθμισμένη απάντηση του ξενιστή σε λοίμωξη [1]. Παρ' ότι οι παγκόσμιες επιπτώσεις της σήψης είναι πιθανόν να υποτιμούνται λόγω της έλλειψης δεδομένων από αναπτυσσόμενες χώρες, εκτιμάται ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός είναι περισσότερο από 20 εκατομμύρια κρούσματα με την αντίστοιχη θνητότητα να ξεπερνά το 20% [109]. Η σημαντικότητα έγκαιρης και ειδικής θεραπείας έχει ήδη τονιστεί, καθιστώντας την σαφή διάγνωση της σήψης το νωρίτερο δυνατό εξαιρετικά κρίσιμη [110]. Λόγω της σύνθετης παθοφυσιολογίας και της ποικιλομορφίας της κλινικής εικόνας της σήψης, οι βιοδείκτες έχουν τη δυνατότητα να βοηθήσουν στη διάγνωση της, καθώς και στο να καθοριστούν εκείνοι οι ασθενείς που κινδυνεύουν με δυσμενή έκβαση. Επιπλέον, οι βιοδείκτες παρέχουν πληροφορίες για την καταλληλότητα της χορηγούμενης αντιμικροβιακής αγωγής όταν οι συμβατικές μικροβιολογικές μέθοδοι αποτυγχάνουν. Οι διαθέσιμοι βιοδείκτες για την σήψη δεν παρουσιάζουν επαρκή διαγνωστική και προγνωστική αξία για τον βαρέως πάσχοντα ασθενή. Ως εκ τούτου, παραμένει εξαιρετικά σημαντική η ανάδειξη νέων βιοδεικτών για το σηπτικό σύνδρομο.

Η προκαλσιτονίνη, μία πρόδρομος ορμόνη της καλσιτονίνης, ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγεται μόνο από τον θυρεοειδή αδένα, κατά το σηπτικό σύνδρομο παράγεται από την πλειοψηφία των μεσεγγυματικών ιστών [111]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει την διαγνωστική της αξία στη σήψη [112]. Ο ανθρώπινος πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (Placental Growth Factor – PlGF), είναι μία πρωτεΐνη, τμήμα της οικογένειας του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial

Growth Factor – VEGF), με πλειοτροπικές επιδράσεις στην επιβίωση, μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και μεταβολισμό τόσο των ενδοθηλιακών όσο και άλλων κυττάρων (μακροφάγα, κύτταρα του μυελού των οστών, καρκινικά κύτταρα, δένδριτικά κύτταρα, ινοβλάστες, νευρώνες και άλλα) [113]. Η διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1, παρόμοια με την fms ( Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) είναι μία πρωτεΐνη – κινάση της τυροσίνης, μη μεμβρανικός, διαλυτός υποδοχέας του VEGF. Παρ' ότι παράγεται από διάφορους ιστούς, η λειτουργία της παραμένει ασαφής αλλά φαίνεται ότι παρουσιάζει αντιαγγειογενετική δράση [94]. Σε σηπτικούς ασθενείς έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα PlGF και sFlt-1, γεγονός που θεωρείται αντισταθμιστική δράση στην επιβλαβή δράση του VEGF στη σήψη [92].

Και οι τρεις βιοδείκτες είναι πολλά υποσχόμενοι για την ταχεία διάγνωση της σήψης, καθώς και για τον καθορισμό της πρόγνωσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν οι μεταβολές αυτών των βιοδεικτών στο χρόνο έχουν τη δυνατότητα να προβλέψουν την έκβαση και αν τα επίπεδα κάποιου εξ αυτών κατά την έναρξη της σήψης μπορούν να διαγνώσουν το σύνδρομο ή να προβλέψουν δυσμενή έκβαση.

## **ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Πληθυσμός μελέτης**

Διενεργήθηκε μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη για την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας κλαριθρομυκίνης στην θεραπεία της σήψης, σε πέντε κέντρα μελέτης στην Ελλάδα κατά την περίοδο από τον

Ιούλιο του 2007 μέχρι τον Απρίλιο του 2011 [114]. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Οι συμμετέχοντες ασθενείς έπασχαν από κλινικά ή μικροβιολογικά αποδεδειγμένη λοίμωξη από Gram αρνητικά με συνοδό συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση ( Systematic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) (ClinicalTrials.gov NCT01223690). Από τους συμμετέχοντες ελήφθη ορός την ημέρα 1 (πριν την έναρξη τυφλής θεραπείας), καθώς και τις ημέρες 3 και 7. Εφόσον η θνητότητα την 28<sup>η</sup> ημέρα ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών στους οποίους ανατέθηκαν οι παρεμβάσεις, όλοι οι ασθενείς αναλύθηκαν σε μία ομάδα. Για την μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από ασθενείς με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη ( κατόπιν αναδρομικής μελέτης των εντύπων παρακολούθησης ασθενών). Κατά τη διάρκεια της μελέτης τα δείγματα παρέμειναν κατεψυγμένα στους -80<sup>o</sup>C στο κεντρικό εργαστήριο στην Δ' Παθολογική Κλινική του Αττικού Νοσοκομείου Αθηνών. Οι μετρήσεις PCT στα δείγματα έγιναν κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ το 2016 επαναλήφθηκαν και έγιναν επιπλέον μετρήσεις των υπόλοιπων βιοδεικτών. Βρέθηκε ότι η απόκλιση ανάμεσα στις μετρήσεις ήταν μικρότερη από 2%, επιτρέποντας έτσι την ασφαλή χρήση των αποτελεσμάτων στην ανάλυση. Αυτή η ομάδα ασθενών χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα δοκιμής.

Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα που συμμετείχαν σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία διενεργήθηκε από τον Ιούνιο του 2004 έως τον Νοέμβριο του 2005 [115] (ClinicalTrials.gov NCT00297674). Η θνητότητα την 28<sup>η</sup> ημέρα ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών στους οποίους έγιναν θεραπευτικές παρεμβάσεις, ενώ τα δείγματα ορού είχαν ληφθεί από ασθενείς

με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη, στα ίδια χρονικά σημεία κατά την εξέλιξη της σήψης με τους ασθενείς της ομάδας δοκιμής. Τα δείγματα παρέμειναν στο ίδιο κεντρικό εργαστήριο, υπό τις ίδιες συνθήκες με την ομάδα δοκιμής, και οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν όπως περιγράφηκε προηγουμένως για να διασφαλιστεί η ασφαλής χρήση των αποτελεσμάτων στην ανάλυση.

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν εκ νέου σε ασθενείς με λοίμωξη και ασθενείς με σήψη, σύμφωνα με τους νεότερους ορισμούς για την σήψη (Sepsis-3) [1].

Οι μετρήσεις των βιοδεικτών έγιναν με αυτοματοποιημένη μέθοδο ανοσοφθορισμού KRYPTOR (BRAHMS GmbH, Henningsdorf, Germany), σε ορό των ασθενών που ελήφθη κατά το πρώτο 24ωρο από την έναρξη του SIRS, καθώς και τις ημέρες 3 και 7. Το κατώτατο όριο ανίχνευσης PCT, PIGF και sFlt-1 ήταν 0.02 ng/ml, 3.6 pg/ml και 22 pg/ml αντίστοιχα. Όλες οι μετρήσεις έγιναν δύο φορές, από τεχνικούς στους οποίους δεν ήταν διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες.

Για τις ανάγκες της μελέτης, οι ποσοστιαίες (%) μεταβολές των επιπέδων των βιοδεικτών στον ορό ορίστηκαν ως βιοδείκτης Δέλτα ( $\Delta_{\text{βιοδείκτης}}$ ) = (βιοδείκτης την ημέρα 1 – βιοδείκτης την ημέρα 3 ή 7) x100 / βιοδείκτης την ημέρα 1, εκφρασμένος ως ποσοστό επί τοις 100 (%). Ειδικά για την προκαλσιτονίνη, ο συνδυασμός της ποσοστιαίας μεταβολής της με το χρόνο και απόλυτης τιμής μικρότερης από 0.5 ng/ml διερευνήθηκε ως προγνωστικός δείκτης για την τελική έκβαση.

Πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση των μεταβολών των τριών βιοδεικτών στο χρόνο και η ανεύρεση του συντομότερου χρονικού



σημείου κατά το οποίο η μεταβολές αυτές μπορούν να προβλέψουν την τελική έκβαση. Ως δευτερεύων στόχος, διερευνήθηκαν τα ενδεχόμενα α) Η τιμή κάποιου από τους τρεις βιοδείκτες την ημέρα 1 να αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη έκβασης και β) Η τιμή κάποιου από τους τρεις βιοδείκτες την ημέρα 1 να είναι διαγνωστική της σήψης.

### **Στατιστική ανάλυση**

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάστηκαν ως συχνότητες συν τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (CI)· οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή ως μέσος όρος συν τυπική απόκλιση (SE). Η ακριβής δοκιμασία Fisher's χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των κατηγορικών δεδομένων, ενώ ο έλεγχος t του Student ή η μη-παραμετρική δοκιμασία Mann Whitney για τα ποσοτικά δεδομένα, κατά περίπτωση. Η πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση μεταβλητών που σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα. Η διαγνωστική ή προγνωστική ικανότητα κάθε βιοδείκτη αξιολογήθηκε από την περιοχή κάτω από την καμπύλη των αντίστοιχων χαρακτηριστικών του χειριστή δέκτη (AUROC) συν 95% CI. Οι βέλτιστες τιμές διάγνωσης υπολογίστηκαν με τον δείκτη του Youden. Συγκρίσεις επιβίωσης πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία log-rank και συγκρίσεις των αναλογιών πιθανοτήτων (OR) ως προς τους θανάτους με τις δοκιμασίες Tarone και Breslow-Day. Οποιαδήποτε τιμή p δύο πλευρών μικρότερη από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS έκδοση 25.0.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το διάγραμμα ροής της μελέτης φαίνεται στο Σχήμα 1. Στην ομάδα δοκιμής εισήχθησαν 232 ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου 104 ασθενείς. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου πληρούσαν τα κριτήρια της σήψης, σύμφωνα με τα κριτήρια Sepsis-3, σε αντίθεση με την ομάδα δοκιμής της οποίας το 59.5% των ασθενών έπασχε από απλή λοίμωξη. Ως εκ τούτου, ο δευτερεύων στόχος της μελέτης που αφορούσε την διαγνωστική ισχύ των τριών βιοδεικτών μελετήθηκε μόνο στην ομάδα δοκιμής.

Στο πρώτο στάδιο της ανάλυσης, υπολογίστηκαν οι ποσοστιαίες μεταβολές του κάθε βιοδείκτη τις μέρες 3 και 7, για να διερευνηθεί η πιθανή προγνωστική αξία τους. Η ποσοστιαία μείωση των επιπέδων της PCT την 7<sup>η</sup> ημέρα ήταν η πιο πρώιμη ένδειξη ευμενούς έκβασης, ωστόσο οι μεταβολές της sFlt-1 και του PIGF δεν αποδείχθηκαν ικανοί προγνωστικοί δείκτες (Σχήμα 2). Όταν υιοθετήθηκε ως μεταβλητή ο «κανόνας» μείωσης της PCT ορού κατά περισσότερο από 80% από την αρχική τιμή και/ή τιμή PCT μικρότερη από 0.5 ng/ml την 7<sup>η</sup> ημέρα, αναδείχθηκε σαφής πρόβλεψη θετικής έκβασης, που παρέμεινε σημαντική και μετά από προσαρμογή στην βαρύτητα νόσου, τις συννοσηρότητες και την καταλληλότητα της χορηγηθείσας αντιμικροβιακής αγωγής (OR 0.18; 95% CI:0.04-0.75) (Πίνακας 6). Παρ' ότι οι ποσοστιαίες μεταβολές της sFlt-1 δεν ανέδειξαν συσχέτιση με την τελική έκβαση, οι τιμές της την 7<sup>η</sup> ημέρα κατόρθωσαν να προβλέψουν τη θνητότητα (AUROC 0.76; 95% CI: 0.65-0.87) και μάλιστα με τιμή διάγνωσης 73 pg/ml προέβλεψαν τον θάνατο με ειδικότητα 85% (Σχήμα 6). Η συνύπαρξη επιπέδων sFlt-1 <73 pg/ml με τον προαναφερθέντα «κανόνα»

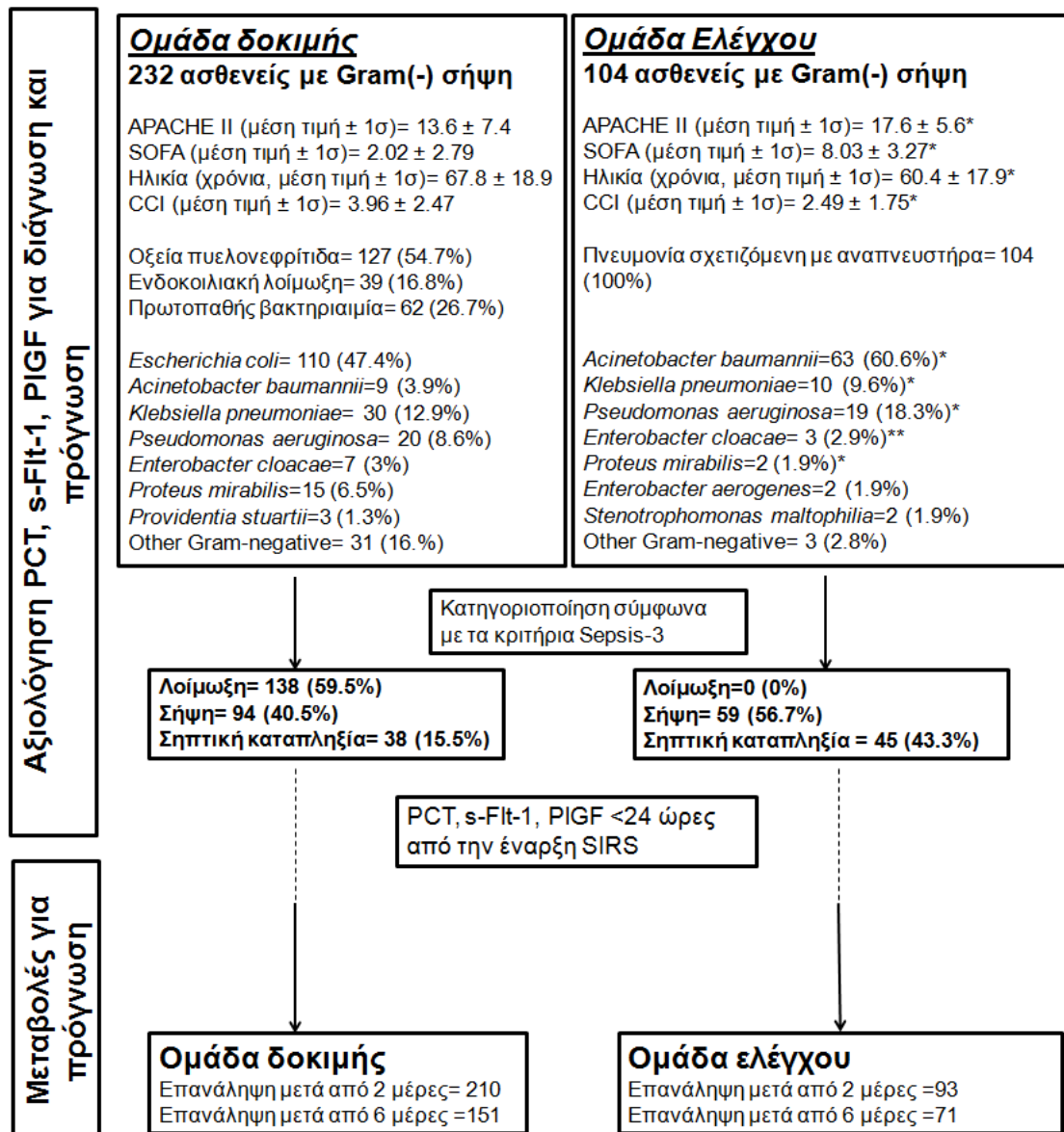
της PCT την 7<sup>η</sup> ημέρα ανέδειξαν συνέργια την πρόβλεψη θετικής έκβασης, μειώνοντας ακόμη περισσότερο την πιθανότητα θανάτου (Σχήμα 3). Η ανάλυση επιβίωσης για την ομάδα δοκιμής ανέδειξε υψηλότερη θνητότητα την 28<sup>η</sup> ημέρα στους ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια του «κανόνα» της PCT (Σχήμα 4). Αυτά τα αποτελέσματα αναπαράχθηκαν πλήρως στην ομάδα ελέγχου (Σχήμα 5).

Στο επόμενο στάδιο της ανάλυσης, εξετάστηκε αν οι τρεις βιοδείκτες πληρούν τα κριτήρια του δευτερεύοντος στόχου της μελέτης. Τα επίπεδα PCT και sFlt-1 το πρώτο 24ωρο από την έναρξη του SIRS ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με σήψη και σηπτική καταπληξία από ότι σε ασθενείς με λοίμωξη, ενώ τα επίπεδα PIGF απέτυχαν να διακρίνουν λοίμωξη, σήψη και σηπτική καταπληξία (Σχήματα 7,8,9). Αντιστοίχως, τα επίπεδα PCT και sFlt-1 ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με σηπτικό σοκ και στην ομάδα ελέγχου (Σχήματα 10,11).

Η ανάλυση με καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC curve) που διενεργήθηκε στην ομάδα δοκιμής ανέδειξε ότι τιμές sFlt-1 υψηλότερες από 64 pg/ml διαγιγνώσκουν τη σήψη με ευαισθησία 68.1% και ειδικότητα 67.3% . Μάλιστα μετά από σύγκριση των δύο περιοχών κάτω από την καμπύλη (AUROCs) , αναδείχθηκε ότι η sFlt-1 είναι ισχυρότερος βιοδείκτης από την PCT όσον αφορά στη διάγνωση της σήψης ( $p$ : 0.037) (Σχήμα 12).

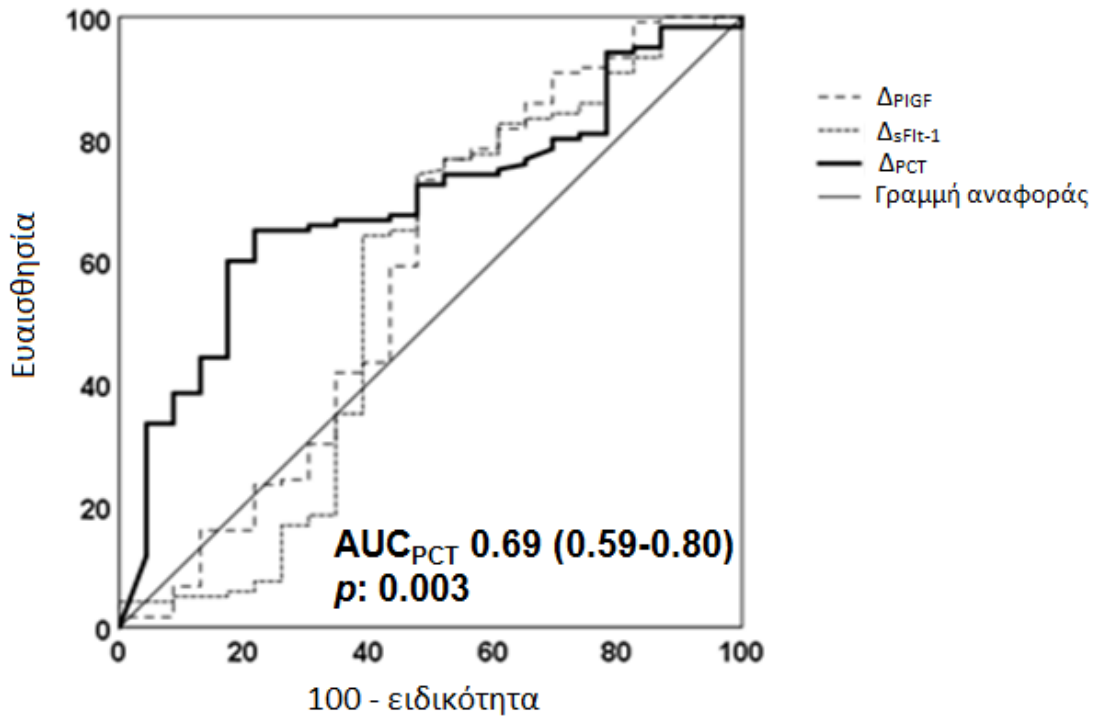
Τα επίπεδα PCT και PIGF το πρώτο 24ωρο από την έναρξη του SIRS απέτυχαν να προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες για την έκβαση την 28<sup>η</sup> ημέρα. Αντιθέτως, τα επίπεδα sFlt-1 ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που τελικά απεβίωσαν ( $p$ :  $2.4 \times 10^{-5}$ ) (Σχήμα 13). Η ανάλυση με

καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC curve) (Σχήμα 13) που διενεργήθηκε στην ομάδα δοκιμής, ανέδειξε ότι τιμές sFlt-1 υψηλότερες από 91 pg/ml την 1<sup>η</sup> μέρα προβλέπουν θάνατο σχετιζόμενο με σήψη με ειδικότητα μεγαλύτερη από 80% (Σχήμα 13). Οι αναλύσεις επιβίωσης τόσο στην ομάδα δοκιμής όσο και στην ομάδα ελέγχου κατέληξαν σε σημαντική διαφορά θνητότητας την 28<sup>η</sup> μέρα . (Σχήμα 14). Κατόπιν υπολογισμού των βέλτιστων τιμών αποκοπής των βιοδεικτών για την πρόβλεψη της θνητότητας την 28<sup>η</sup> μέρα, η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ανέδειξε ότι τιμή sFlt-1 υψηλότερη από 91 pg/ml την 1<sup>η</sup> μέρα είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης δυσμενούς έκβασης (Σχήμα 14).

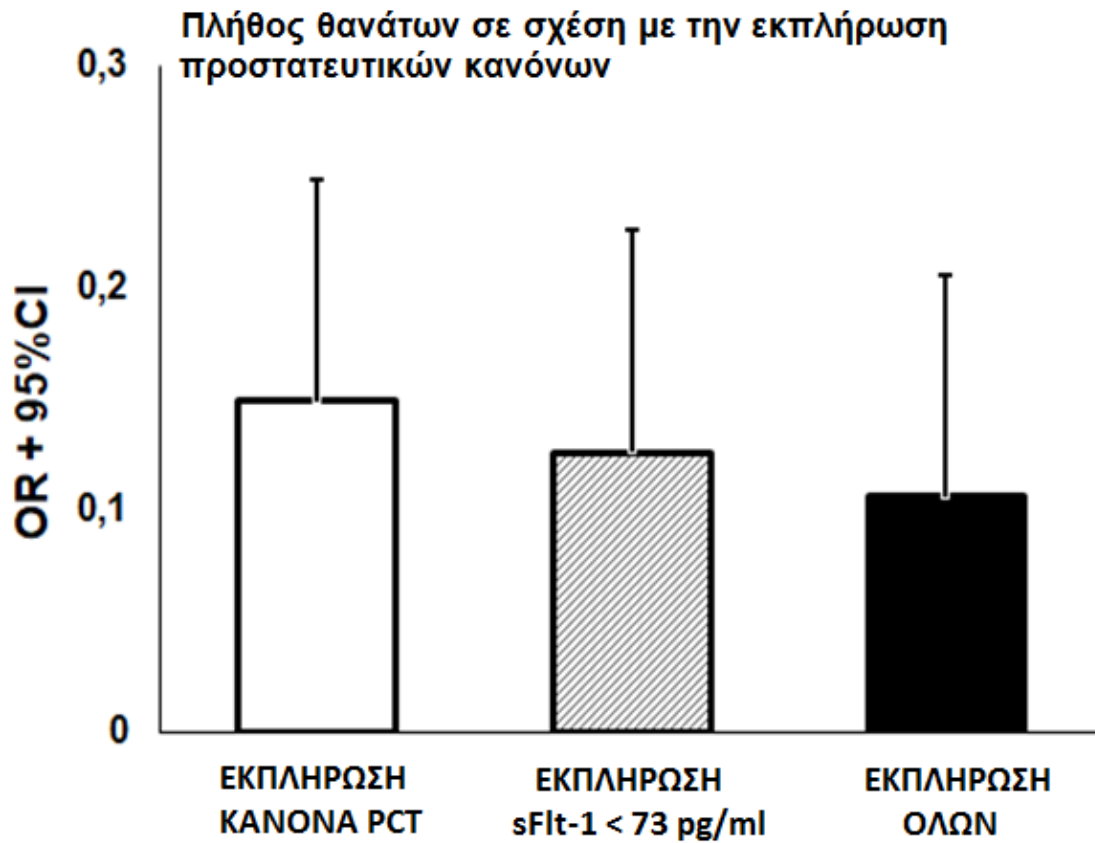


**Σχήμα 1.** Το διάγραμμα ροής της μελέτης. APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CCI: Charlson's Comorbidity Index, PIGF: ανθρώπινος πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας, PCT: προκαλιπονίνη, σ: τυπική απόκλιση, SIRS: σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, s-Flt-1: διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1, παρόμοια με την fms

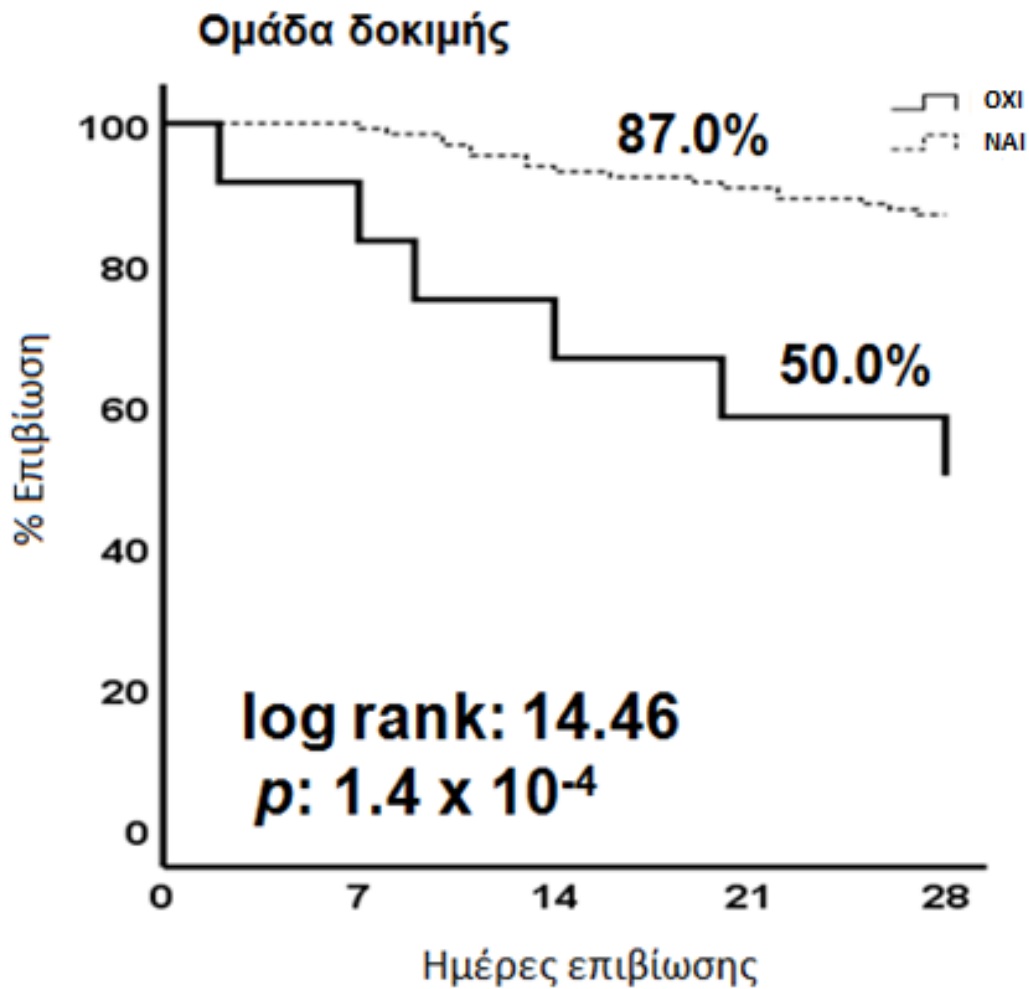
**Αξιολόγηση εκατοστιαίων μεταβολών βιοδεικτών την 7<sup>η</sup> ημέρα σε σχέση με την πρόγνωση**



**Σχήμα 2.** Η προκαλσιτονίνη (PCT) ως δείκτης πρόγνωσης της τελικής έκβασης στη σήψη. Καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC curves) των εκατοστιαίων μεταβολών PCT, sFlt-1 και PIGF μεταξύ 1ης και 7ης ημέρας σε σχέση με την πρόγνωση θανάτου. AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη.

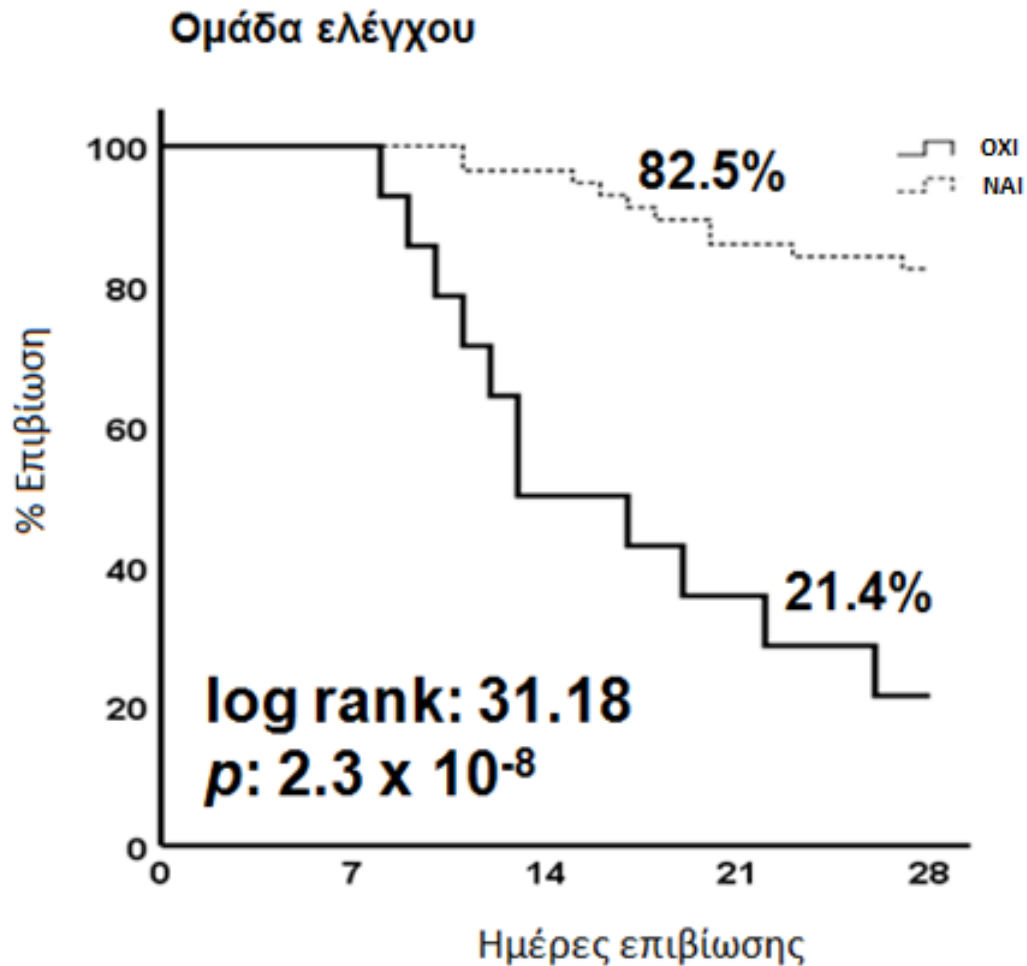


**Σχήμα 3.** Η προκαλσιτονίνη (PCT) ως δείκτης πρόγνωσης της τελικής έκβασης στη σήψη. Πλήθος θανάτων σε σχέση με την εκπλήρωση του κανόνα PCT, του κανόνα sFlt-1 < 73 pg/ml ή και των δύο. OR: σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης



**Σχήμα 4.** Η προκαλσιτονίνη (PCT) ως δείκτης πρόγνωσης της τελικής έκβασης στη σήψη. Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier στην ομάδα δοκιμής. NAI: εκπλήρωση κανόνα PCT, OXI: μη εκπλήρωση κανόνα PCT. Log rank: λογαριθμικές βαθμίδες.

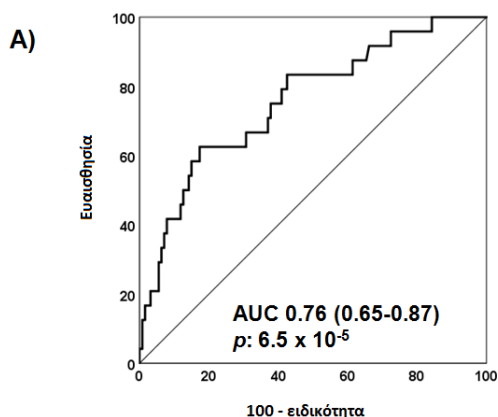




**Σχήμα 5.** Η προκαλσιτονίνη (PCT) ως δείκτης πρόγνωσης της τελικής έκβασης στη σήψη. Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier στην ομάδα ελέγχου. ΝΑΙ: εκπλήρωση κανόνα PCT, ΟΧΙ: μη εκπλήρωση κανόνα PCT. Log rank: λογαριθμικές βαθμίδες.

**Πίνακας 6.** Πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης των δεικτών πρόγνωσης της έκβασης την 28<sup>η</sup> ημέρα. OR: σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης.

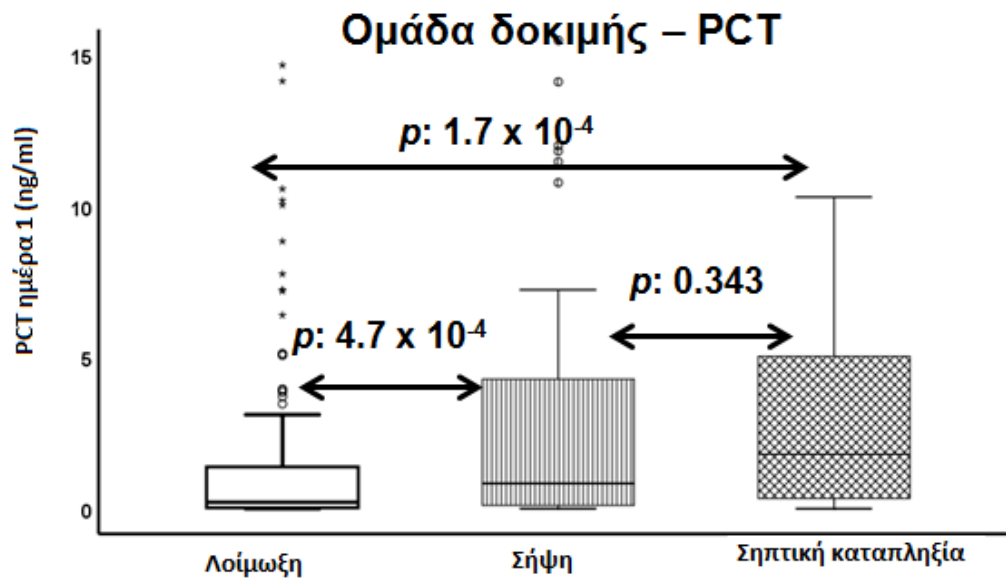
	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
APACHE II	1.08	1.00-1.17	0.049
Παρουσία τουλάχιστον μίας συννοσηρότητας	1.04	0.99-1.10	0.141
Χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής	1.96	0.23-17.01	0.542
Παρουσία καταπληξίας	1.69	0.51-5.60	0.922
PCT ημέρα 7 <0.5 ng/ml και/ή μείωση ≥80%	0.18	0.04-0.75	0.019



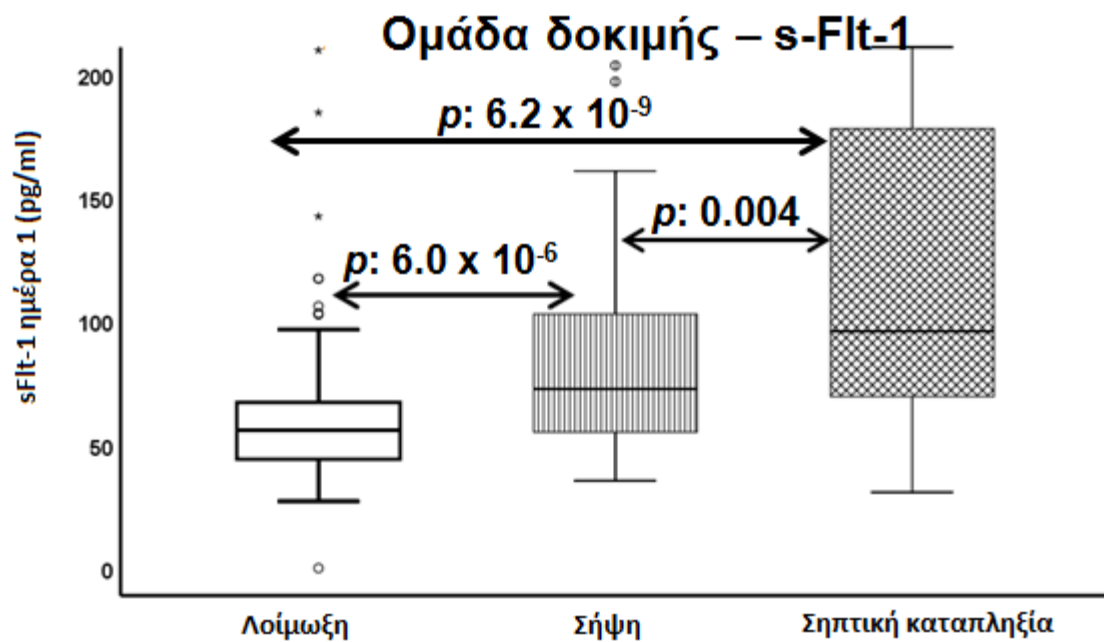
B)

S-Flt-1 ημέρα 7	Θάνατος (n: ασθενείς)	Επιβίωση (n: ασθενείς)	Σύνολο
≥73 pg/ml	14 Ευαισθησία: 58.3 % ΘΠΑ: 42.4%	19	33
<73 pg/ml	10	108 Ειδικότητα: 85.0% ΑΠΑ: 91.5%	118
	24	127	151

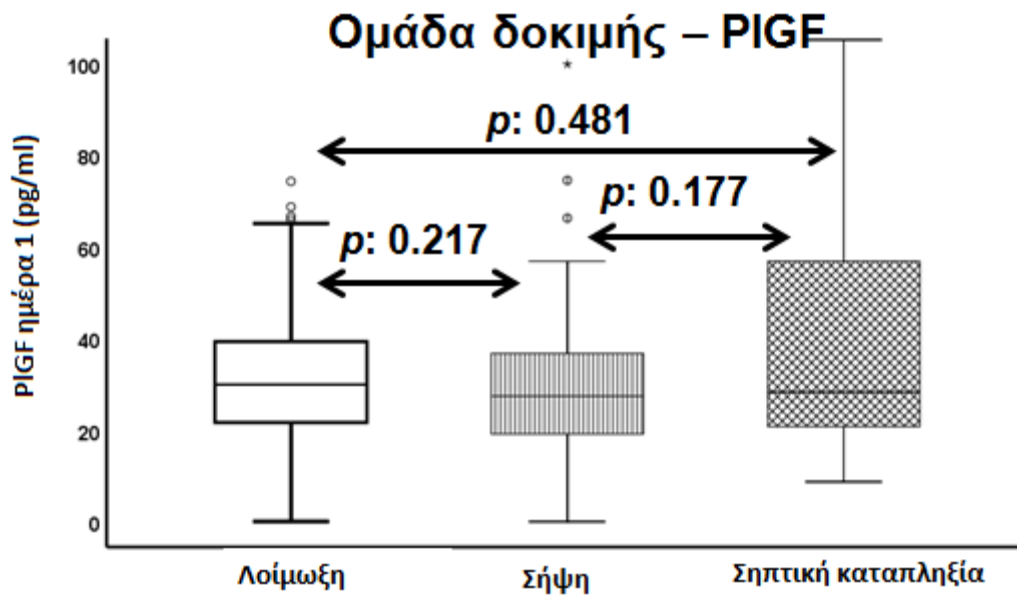
**Σχήμα 6.** Η sFlt-1 την 7<sup>η</sup> ημέρα ως δείκτης πρόγνωσης της σήψης στην ομάδα δοκιμής. A) Καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC curve) της τιμής sFlt-1 την 7<sup>η</sup> ημέρα για την πρόγνωση της σήψης. AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη. B) Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (ΘΠΑ) και αρνητική προγνωστική αξία (ΑΠΑ) τιμής sFlt-1 > 73 pg/ml την 7<sup>η</sup> ημέρα για την πρόγνωση της σήψης.



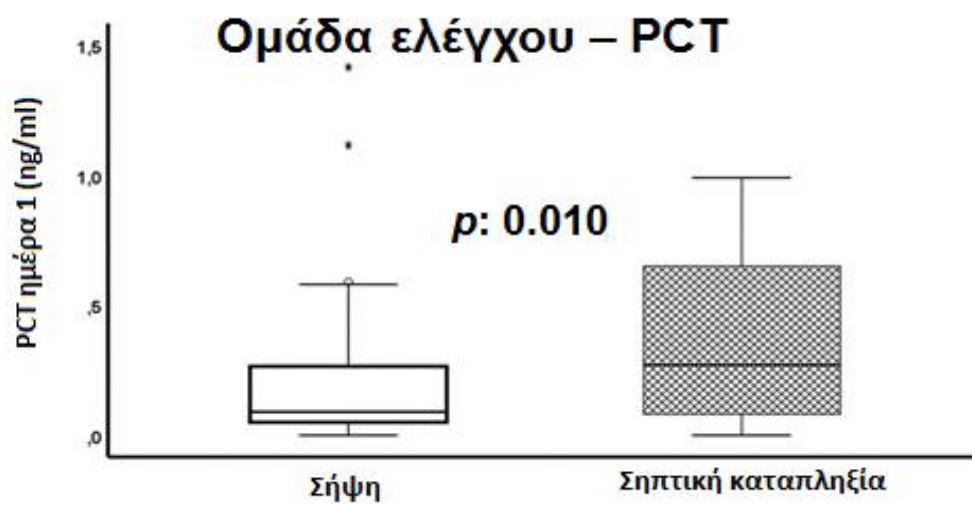
**Σχήμα 7.** Βιοδείκτες για τη διάγνωση της σήψης. Σύγκριση των επιπέδων PCT στον ορό ασθενών της ομάδας δοκιμής με λοίμωξη, σήψη και σηπτική καταπληξία.



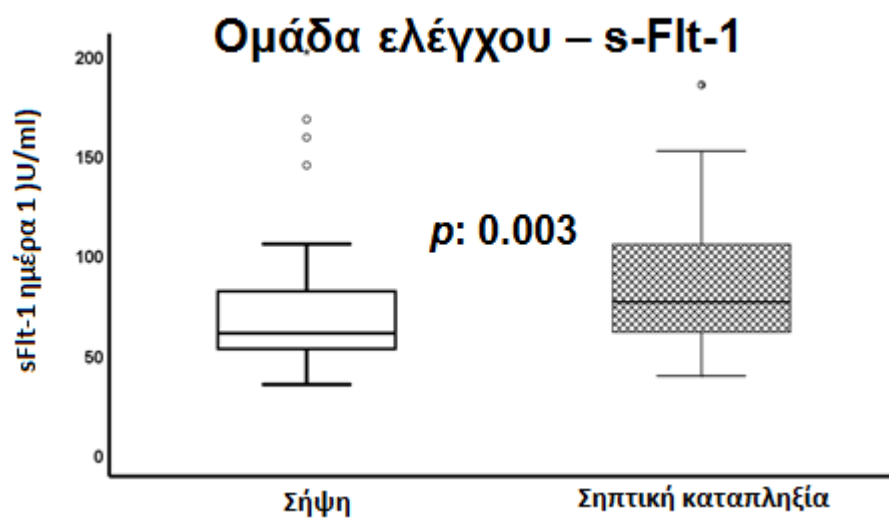
**Σχήμα 8.** Βιοδείκτες για τη διάγνωση της σήψης. Σύγκριση των επιπέδων sFlt-1 στον ορό ασθενών της ομάδας δοκιμής με λοίμωξη, σήψη και σηπτική καταπληξία.



**Σχήμα 9.** Βιοδείκτες για τη διάγνωση της σήψης. Σύγκριση των επιπέδων PIGF στον ορό ασθενών της ομάδας δοκιμής με λοίμωξη, σήψη και σηπτική καταπληξία.

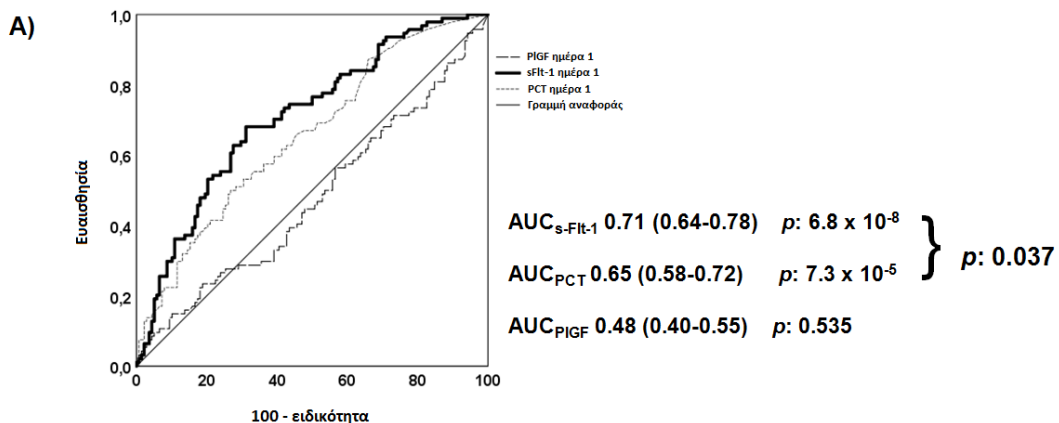


**Σχήμα 10.** Βιοδείκτες για τη διάγνωση της σήψης. Σύγκριση των επιπέδων PCT στον ορό ασθενών της ομάδας ελέγχου με σήψη και σηπτική καταπληξία.



**Σχήμα 11.** Βιοδείκτες για τη διάγνωση της σήψης. Σύγκριση των επιπέδων sFlt-1 στον ορό ασθενών της ομάδας ελέγχου με σήψη και σηπτική καταπληξία.

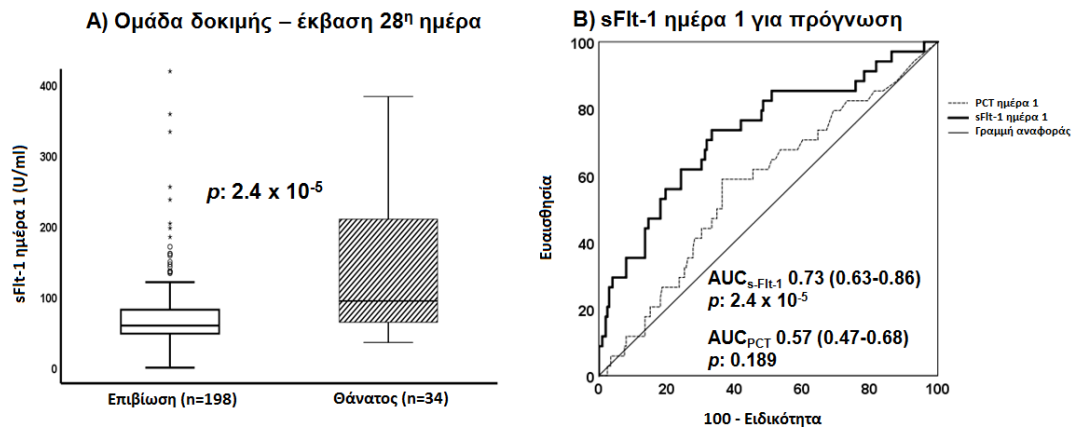




**B)**

S-Flt-1	Σήψη(+) (n: patients)	Σήψη (-) (n: patients)	Σύνολο
≥64 pg/ml	64 Ευαισθησία: 68.1 % ΘΠΑ: 58.7%	45	109
<64 pg/ml	30	93 Ειδικότητα: 67.3% ΑΠΑ: 75.6%	123
	94	138	232

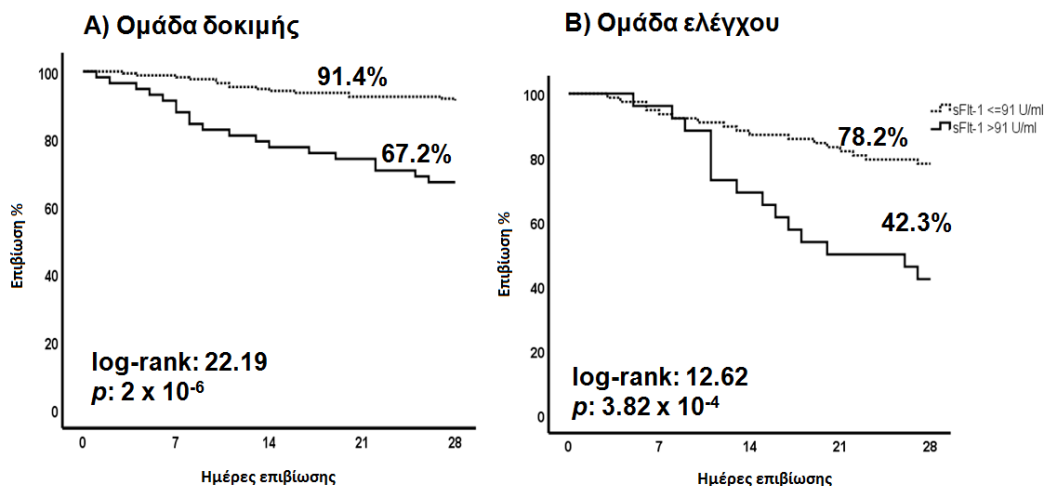
**Σχήμα 12.** Βιοδείκτες για τη διάγνωση της σήψης στους ασθενείς της ομάδας δοκιμής. A) Καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC curve) του PIGF, της PCT και της sFlt-1 για τη διάγνωση της σήψης. AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη. B) Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (ΘΠΑ) και αρνητική προγνωστική αξία (ΑΠΑ) τιμής sFlt-1 > 64 pg/ml για τη διάγνωση της σήψης.



**Γ)**

	Θάνατος (n: ασθενείς)	Επιβίωση (n: ασθενείς)	Σύνολο
sFlt-1 > 91 pg/ml	19 Ευαισθησία: 55.9% ΘΠΑ: 32.8%	39	58
sFlt-1 ≤ 91 pg/ml	15	159 Ειδικότητα: 80.3% ΑΠΑ: 91.4%	174
	34	198	232

**Σχήμα 13.** Βιοδείκτες για την πρόγνωση της σήψης στους ασθενείς της ομάδας δοκιμής. A) Σύγκριση των τιμών sFlt-1 στον ορό ασθενών που απεβίωσαν και επεβίωσαν. B) ) Καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC curve) της PCT και της sFlt-1 για την πρόγνωση της σήψης. AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη. Γ) Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (ΘΠΑ) και αρνητική προγνωστική αξία (ΑΠΑ) τιμής sFlt-1 > 91 pg/ml για την πρόγνωση της σήψης.



Γ) Πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την έκβαση την 28η ημέρα

	OR	95% CI	p
APACHE ημέρα 1 $\geq$ 16	2.70	1.08-6.78	0.034
SOFA ημέρα 1 $\geq$ 4	1.15	0.46-2.85	0.764
CCI ημέρα 1 $\geq$ 4	2.74	0.94-7.99	0.064
s-Flt-1 ημέρα 1 $\geq$ 91pg/ml	3.43	1.53-7.68	0.003

**Σχήμα 14.** Η sFlt-1 ως βιοδείκτης για την τελική έκβαση της σήψης. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier στην ομάδα δοκιμής (A) και την ομάδα ελέγχου (B).

Γ) Πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για δείκτες της επιβίωσης την 28<sup>η</sup> ημέρα. OR: σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία της χρήσης συνδυασμών βιοδεικτών για την επιτυχή διάγνωση και πρόγνωση της σήψης. Οι σηπτικοί ασθενείς της μελέτης παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές PCT και sFlt-1 την 1<sup>η</sup> μέρα, αναδεικνύοντας έτσι την αξία αυτών των δύο βιοδεικτών στη διάγνωση της σήψης. Μία τιμή sFlt-1 υψηλότερη από 64 pg/ml μπορεί με αξιοπιστία να διαγνώσει τη σήψη, ενώ τιμές υψηλότερες από 91 pg/ml συνδέονται με δυσμενή έκβαση την 28<sup>η</sup> μέρα.

Ο PIGF δεν ανέδειξε υψηλή διαγνωστική αξία, παρά το γεγονός ότι έχει αποδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες σε ζώα και ανθρώπους ότι είναι αυξημένος στη σήψη [116]. Οι *Yano et al*, ανέφεραν ότι η ένεση λιποπολυσακχαρίτη (LPS) σε ζώα οδήγησε σε υψηλότερα επίπεδα PIGF στον ορό, ένα φαινόμενο που ανεστράφη σε ζώα με γενετική έλλειψη PIGF ή μετά από χορήγηση αντισωμάτων που εξουδετερώνουν τον PIGF, υποδεικνύοντας μια προσαρμοσμένη απάντηση του ξενιστή σε μειωμένη σηματοδότηση από τον VEGF [108]. Στους ασθενείς της μελέτης οι τιμές PIGF δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα σε σηπτικούς και μη σηπτικούς ασθενείς. Παρόμοια αποτελέσματα σε μικρότερη ομάδα ασθενών υποδεικνύουν ότι ο PIGF αυξάνεται στην σήψη αλλά και σε άλλες περιπτώσεις οργανικής ανεπάρκειας μη σηπτικής αιτιολογίας, καθιστώντας αυτόν τον βιοδείκτη ακατάλληλο για να ανιχνεύσει οργανική ανεπάρκεια που σχετίζεται με το σηπτικό σύνδρομο [117].

Η sFlt-1 παραμένει ένας πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης στη διάγνωση και την πρόγνωση του σηπτικού συνδρόμου. Τα αποτελέσματά μας

υποδεικνύουν ότι με τιμή αποκοπής 64 pg/ml το πρώτο 24ωρο από την έναρξη των συμπτωμάτων , μπορεί να ανιχνεύσει με ακρίβεια τον σηπτικό ασθενή. Μάλιστα η διαγνωστική αξία της sFlt-1 την 1<sup>η</sup> ημέρα είναι ανώτερη ακόμα και από της εκτενέστατα μελετημένης προκαλσιτονίνης. Επιπλέον, αναδείχθηκε ότι τα επίπεδα της sFlt-1 είναι αυξημένα στη σήψη και ακόμα περισσότερο στη σηπτική καταπληξία. Σε μία μελέτη 161 ασθενών που εισήχθησαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με υπόταση, η sFlt-1 μπόρεσε να καθορίσει εκείνους τους ασθενείς των οποίων η υπόταση οφειλόταν σε σήψη (OR 2.0; 95% CI: 1.1-3.8) [118]. Επιπλέον, τα επίπεδα sFlt-1 και PCT συσχετίζονται με την παρουσία βακτηριαιμίας, ειδικότερα αν το υπεύθυνο παθογόνο είναι gram αρνητικό μικρόβιο [92][119].

Σε έναν υποπληθυσμό της μελέτης ProCESS στον οποίο μελετήθηκαν διαφορετικές στρατηγικές ανάνηψης με υγρά, τα επίπεδα sFlt-1 το πρώτο 24ωρο από την έναρξη της σήψης σχετίζονταν με τη θνητότητα ακόμα και μετά από προσαρμογή στην ηλικία, την παρουσία νεοπλάσματος και τον δείκτη συννοσηροτήτων του Charlson [100]. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης μας τόσο την ομάδα δοκιμής όσο και στην ομάδα ελέγχου υποδεικνύουν ότι τιμές sFlt-1 υψηλότερες από 91 pg/ml συνδέονται με σημαντικά υψηλότερη θνητότητα. Η παρουσία sFlt-1 μεγαλύτερου από 91 pg/ml την 1<sup>η</sup> μέρα αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη πρόβλεψης δυσμενούς έκβασης μετά από προσαρμογή σε δείκτες βαρύτητας νόσου και συννοσηροτήτων.

Η αρχική τιμή PCT στον ορό των ασθενών της παρούσας μελέτης ανέδειξε σαφή διαγνωστική αλλά όχι και προγνωστική αξία. Παραμένει, ωστόσο, ο μοναδικός βιοδείκτης του οποίου οι μεταβολές στον χρόνο παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες τόσο για την έκβαση όσο και για την

επιτυχία της χορηγηθείσας θεραπείας. Η μείωση της PCT ορού κατά περισσότερο από 80% από την αρχική τιμή και/ή τιμή PCT μικρότερη από 0.5 ng/ml την 7<sup>η</sup> ημέρα αποδεικνύεται ισχυρός δείκτης προστασίας από θάνατο σχετιζόμενο με σήψη. Εξ όσων γνωρίζουμε, παρ' ότι ένας παρόμοιος κανόνας έχει προταθεί για την καθοδήγηση της αντιμικροβιακής αγωγής, είναι η πρώτη φορά που τέτοιος κανόνας χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της τελικής έκβασης [77][84]. Όπως αναδείχθηκε από την μελέτη μας, όταν αυτός ο κανόνας πληρείται την 7<sup>η</sup> μέρα, καταλήγει σε σημαντική διαφορά στη θνητότητα που κυμαίνεται από 30% στην ομάδα δοκιμής έως 60% στην ομάδα ελέγχου που περιελάμβανε ασθενείς μεγαλύτερης βαρύτητας. Η επιπρόσθετη παρουσία επιπέδων sFlt-1 <73 pg/ml αναδεικνύει επιπλέον προστατευτικό αποτέλεσμα. Το γεγονός ότι αυτός ο κανόνας είναι πλήρως αναπαραγώγιμος και στις δύο ομάδες της μελέτης που διαφέρουν σημαντικά σε βαρύτητα νόσου και αιτιολογία σήψης, τον καθιστά υποψήφιο για καθολικό προγνωστικό δείκτη της έκβασης στο σηπτικό σύνδρομο.

Η ανάγκη για ανάπτυξη νέων βιοδεικτών για το σηπτικό σύνδρομο παραμένει ξεκάθαρη και επιτακτική. Η sFlt-1 και η PCT αναδεικνύονται σε πολλά υποσχόμενους βιοδείκτες τόσο για τη διάγνωση, όσο για την πρόγνωση αλλά και την παρακολούθηση της θεραπείας της σήψης. Οι πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν από την συνδυασμένη χρήση των δύο βιοδεικτών μπορούν να ωφελήσουν τον ασθενή οδηγώντας σε πιο άρτια καθοδηγούμενη θεραπευτική προσέγγιση. Αναγνωρίζοντας τον αναδρομικό χαρακτήρα της παρούσας μελέτης και τον περιορισμένο αριθμό ασθενών, τονίζουμε την ανάγκη περαιτέρω έρευνας στο συγκεκριμένο πεδίο για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Οι διαθέσιμοι βιοδείκτες δεν προσφέρουν ικανοποιητική διαγνωστική και προγνωστική αξία στη διαχείριση του σηπτικού ασθενούς. Η ανάγκη ανάπτυξης νέων βιοδεικτών παραμένει επιτακτική. Ο ανθρώπινος πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (Placental Growth Factor – PIGF) και η διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1, παρόμοια με την fms ( Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) αποτελούν νέους βιοδείκτες που εγείρουν ενδιαφέρον για τη διάγνωση και την πρόγνωση του σηπτικού συνδρόμου.

**Μέθοδοι:** Αναλύθηκαν αναδρομικά δεδομένα από μία ομάδα 232 ασθενών με gram αρνητική σήψη (ομάδα δοκιμής) και μία ομάδα 104 ασθενών με πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (ομάδα ελέγχου). Οι τιμές PIGF, sFlt-1 και προκαλσιτονίνης (PCT) μετρήθηκαν στον ορό των ασθενών το πρώτο 24ωρο από την έναρξη της σήψης και τις ημέρες 3 και 7.

**Αποτελέσματα:** Οι αρχικές τιμές sFlt-1 και PCT, σε αντίθεση με τις αρχικές τιμές PIGF, ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με σήψη και σηπτική καταπύξια σε σύγκριση με ασθενείς με απλή λοίμωξη. Τιμή διάγνωσης sFlt-1 64 pg/ml ανίχνευσε τη σήψη με ευαισθησία 68.1% και ειδικότητα 67.3%. Τιμή sFlt-1 υψηλότερη από 91 pg/ml προέβλεψε δυσμενή έκβαση με ειδικότητα 80.3% και μετά από λογιστική παλινδρόμηση αποδείχθηκε ανεξάρτητος δείκτης πρόγνωσης θνητότητας την 28<sup>η</sup> μέρα. Η μείωση της PCT ορού κατά περισσότερο από 80% από την αρχική τιμή και/ή τιμή PCT μικρότερη από 0.5 ng/ml την 7<sup>η</sup> ημέρα ήταν η πιο πρώιμη ένδειξη επιβίωσης από τη σήψη. Η επιπρόσθετη παρουσία επιπέδων sFlt-1 <73 pg/ml ανέδειξε επιπλέον

προστατευτικό αποτέλεσμα στον κανόνα που αναπτύχθηκε για τις τιμές της PCT.

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μελέτη υπογραμμίζει την ανάγκη χρήσης συνδυασμού βιοδεικτών στο σηπτικό σύνδρομο. Η sFlt-1 και η PCT αναδεικνύονται σε βιοδείκτες πολλά υποσχόμενους στη διάγνωση, την πρόγνωση και την καθοδήγηση της θεραπείας στον σηπτικό ασθενή.



## ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ABSTRACT

**Background:** Available biomarkers do not still provide adequate diagnostic and prognostic performance for the critically ill; the need for development of new biomarkers remains mandatory. Placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) raise interest for sepsis diagnosis and prognosis.

**Methods:** Data from a cohort of 232 patients with gram negative sepsis (test cohort) and a second sepsis cohort of 104 patients with ventilator associated pneumonia, used as a validation cohort, were retrospectively analyzed. PlGF, s-Flt-1 and procalcitonin (PCT) were measured in serum within 24 hours from sepsis onset and were repeated on days 3 and 7.

**Results:** PCT and s-Flt-1 levels at baseline, on the contrary to PlGF, were higher in patients with sepsis and septic shock compared to those with infection. s-Flt-1 cutoff 64 pg/ml detected sepsis with sensitivity 68.1% and specificity 67.3%. S-Flt-1 higher than 91 pg/ml predicted unfavorable outcome with specificity 80.3% and after logistic regression was an independent predictor of 28-day mortality. Decrease in serum PCT levels on day 7 higher than 80% from initial value and/or a value lower than 0.5 ng/ml was the earliest sign independently protective from sepsis-associated death. The co-presence of s-Flt-1 levels lower than 73 pg/ml on day 7 added a synergistic protective effect to the developed PCT rule.

**Conclusions:** The present study underlines the importance of a combination of biomarkers in sepsis. S-Flt-1 and PCT seem promising for the diagnosis and prognosis of sepsis as well as for the treatment follow-up.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Singer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J, Craig M, Hotchkiss RS, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315:801–810.
2. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: Pathophysiology and clinical management. *BMJ* 2016, 353:1–20.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992, 101:1644-1655.
4. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013, 381:774–775.
5. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care* 2010, 14:15-16.
6. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2017, 45:46–50.
7. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis. *Virulence* 2014, 5:12-19.
8. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010, 303:2495–2503.
9. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development

- and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006, 34:15–21.
10. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995, 274:968–974.
  11. Sørensen TIA, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 2010, 318:727–732.
  12. Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, Van Steen K, Mathieu C, Giulietti A, et al. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009, 37:192–201.
  13. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009, 302:2323–2329.
  14. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med* 2006, 32:799–807.
  15. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003, 101:3765–3777.
  16. Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability: Update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2003, 9:143–151.

17. Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: Macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol* 2015, 35:64–74.
18. Sharshar T, Annane D, De La Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Gray F. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol* 2004, 14:21–33.
19. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: Sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010, 10:826–837.
20. Nau GJ, Richmond JFL, Schlesinger A, Jennings EG, Lander ES, Young RA. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci* 2002, 99:1503–1508.
21. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008, 8:776–787.
22. Snow WF. The evolution of modern medicine. *Am J Public Health Res* 2008, 12:1051–1052.
23. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour. *Crit Care Med* 2014, 42:1749–1755.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003, 29:530–538.

25. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999, 27:498–504.
26. Lobo SMA, Lobo FRM, Peres Bota D, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003, 123:2043–2049.
27. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. *Chest* 2007, 103:565–575.
28. Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, Nevalainen TJ, Nikoskelainen J. Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 2001, 61:523–530.
29. Nuutila J, Hohenthal U, Laitinen I, Kotilainen P, Rajamäki A, Nikoskelainen J, et al. Simultaneous quantitative analysis of FcγRI (CD64) expression on neutrophils and monocytes: A new, improved way to detect infections. *J Immunol Methods* 2007, 328:189–200.
30. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177:498–505.
31. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')<sub>2</sub> fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004, 32:2173–2182.

32. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009, 37:96–104.
33. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013, 28:285–291.
34. Sullivan SM, Von Rueden KT. Using procalcitonin in septic shock to guide antibacterial therapy. *Dimens Crit Care Nurs* 2016, 35:66–73.
35. Watkins EJ, Guerrini J. Procalcitonin-guided treatment of lower respiratory tract infections. *J Am Acad Physician Assist* 2018, 31:50–52.
36. Sauer M, Doß S, Ehler J, Mencke T, Wagner N-M. Procalcitonin Impairs liver cell viability and function in vitro: A potential new mechanism of liver dysfunction and failure during sepsis? *Biomed Res Int* 2017, 2017:1–7.
37. Adamik B, Smiechowicz J, Jakubczyk D, Kübler A. Elevated serum PCT in septic shock with endotoxemia is associated with a higher mortality rate. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94:1085.
38. Ceriotti F, Marino I, Motta A, Carobene A. Analytical evaluation of the performances of Diazyme and BRAHMS procalcitonin applied to Roche Cobas in comparison with BRAHMS PCT-sensitive Kryptor. *Clin Chem Lab Med* 2017, 56:162–169.
39. Liu Y, Hou J huan, Li Q, Chen K jun, Wang SN, Wang J min.

- Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. Springerplus 2016, 5:2091.
40. Choe EA, Shin TG, Jo IJ, Hwang SY, Lee TR, Cha WC, et al. The prevalence and clinical significance of low procalcitonin levels among patients with severe sepsis or septic shock in the emergency department. Shock 2016, 46:37–43.
  41. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007, 7:210–217.
  42. Almansa R, Ortega A, Ávila-Alonso A, Heredia-Rodríguez M, Martín S, Benavides D, et al. Quantification of immune dysregulation by next-generation polymerase chain reaction to Improve sepsis diagnosis in surgical patients. Ann Surg 2017, 269:545–553.
  43. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients. Crit Care Med 2017, 45:781–789.
  44. Poddar B, Gurjar M, Singh S, Aggarwal A, Baronia A. Reduction in procalcitonin level and outcome in critically ill children with severe sepsis/septic shock—A pilot study. J Crit Care 2016, 36:230–233.
  45. Huang MY, Chen CY, Chien JH, Wu KH, Chang YJ, Wu KH, et al. Serum procalcitonin and procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in patients with severe sepsis and septic shock. Biomed Res

- Int 2016, 2016:1–5.
46. Oksuz L, Somer A, Salman N, Erk O, Gurler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Brazilian J Microbiol* 2014, 45:1415–1421.
  47. Ha YE, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Kang ES, Lee NY, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest* 2013, 73:444–448.
  48. Julián-Jiménez A, Gutiérrez-Martín P, Lizcano-Lizcano A, López-Guerrero MA, Barroso-Manso Á, Heredero-Gálvez E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. *Actas Urol Esp* 2015, 39:502–510.
  49. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci* 2015, 349:499–504.
  50. Giacobbe DR, Mikulska M, Tumbarello M, Furfaro E, Spadaro M, Losito A, et al. Combined use of serum (1,3)- $\beta$ -d-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit Care* 2017, 21:1–9.
  51. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Pruessler F, Grisold AJ, Leitner E, et al. Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: A cohort study. *Int J Clin Pract* 2014, 68:1278–1281.
  52. Yu Y, Li XX, Jiang LX, Du M, Liu ZG, Cen Z, et al. Procalcitonin levels in



- patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: A cross-sectional study. *Infect Dis (Auckl)*. 2016, 48:63–69.
53. Friend KE, Burgess JN, Britt RC, Collins JN, Weireter LN, Novosel TJ, et al. Procalcitonin elevation suggests a septic source. *Am Surg* 2014, 80:906–909.
  54. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, Woodworth A, Balk RA, Fakhran S, et al. Procalcitonin as an early marker of the need for invasive respiratory or vasopressor support in adults With community-acquired pneumonia. *Chest* 2016, 150:819–828.
  55. Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, Larsson A, Nilsson K, Hedlund J. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia-correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis* 2014, 46:787–791.
  56. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008, 31:356–362.
  57. Wu RX, Chiu CC, Lin TC, Yang YS, Lee Y, Lin JC, et al. Procalcitonin as a diagnostic biomarker for septic shock and bloodstream infection in burn patients from the Formosa Fun Coast dust explosion. *J Microbiol Immunol Infect* 2017, 50:872–878.
  58. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, Paiva JA. The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: A meta-analysis. *PLoS*

- One 2016, 11:1–16.
59. Zu H, Li Q, Huang P, Wang X. Therapeutic value of blood purification and prognostic utilities of early serum procalcitonin, C reactive protein, and brain natriuretic peptide levels in severely burned patients with sepsis. *Cell Biochem Biophys* 2015, 72:259–263.
  60. Chung SH, Lee HW, Kim SW, Park SJ, Hong SP, Kim T II, et al. Usefulness of measuring serum procalcitonin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2016, 10:574–580.
  61. Friederichs J, Hutter M, Hierholzer C, Novotny A, Friess H, Bühren V, et al. Procalcitonin ratio as a predictor of successful surgical treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 2013, 206:368–373.
  62. Davidson J, Tong S, Hauck A, Lawson DS, Cruz E Da, Kaufman J. Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery. *Pediatr Res* 2013, 74:413–419.
  63. Zhao D, Zhou J, Haraguchi G, Arai H, Mitaka C. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *J Intensive Care* 2014, 2:1–7.
  64. Baer G, Baumann P, Buettcher M, Heininger U, Berthet G, Schäfer J, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): A randomized controlled trial. *PLoS One* 2013, 8:68-71.

65. Hey J, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Zimmer L, Wilkins D, Rice B, et al. Procalcitonin guidance in patients with lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2018, 56:1200–1209.
66. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018, 18:95–107.
67. Masiaa M, Padilla S, De La Tabla VO, González M, Bas C, Gutiérrez FL. Procalcitonin for selecting the antibiotic regimen in outpatients with low-risk community-acquired pneumonia using a rapid point-of-care testing: A single-arm clinical trial. *PLoS One* 2017, 12:1–12.
68. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016, 11:1381–1389.
69. Bremmer DN, DiSilvio BE, Hammer C, Beg M, Vishwanathan S, Speredelozzi D, et al. Impact of procalcitonin guidance on management of adults hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2018, 33:692–697.
70. Long W, Li L, Huang G, Zhang X, Zhang Y, Tang J, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: A randomized controlled study

- with 12-month follow-up. *Crit Care* 2014, 18:1–9.
71. Tang J, Long W, Yan L, Zhang Y, Xie J, Lu G, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: A randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013, 13:596
  72. Ibrahim WH, Mushtaq K, Raza T, Kartha A, Saleh AO, Malik RA. Effects of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and need for mechanical ventilation in patients with acute asthma exacerbation: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 2017, 65:75–80.
  73. van der Maas ME, Mantjes G, Steuten LMG. Procalcitonin biomarker algorithm reduces antibiotic prescriptions, duration of therapy, and costs in chronic obstructive pulmonary disease: A comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom. *Omi A J Integr Biol* 2017, 21:232–243.
  74. Daubin C, Valette X, Thiollière F, Mira JP, Hazera P, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018, 44:428–437.
  75. Hohn A, Heising B, Schütte JK, Schroeder O, Schröder S. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients. *Langenbeck's Arch Surg* 2017, 402:1–13.
  76. Walker C. Procalcitonin-guided antibiotic therapy duration in critically ill adults. *AACN Adv Crit Care* 2015, 26:99–106.

77. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016, 16:819–827.
78. Huang H Bin, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017, 7:114
79. Zhang T, Wang Y, Yang Q, Dong Y. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in critically ill adults: A meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017, 17:1–11.
80. Downes KJ, Weiss SL, Gerber JS, Klieger SB, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. A pragmatic biomarker-driven algorithm to guide antibiotic use in the pediatric intensive care unit: The optimizing antibiotic strategies in sepsis (OASIS) study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017, 6:134–141.
81. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 190:1102–1110.
82. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017, 43:304–377.
83. Kip MMA, Kusters R, IJzerman MJ, Steuten LMG. A PCT algorithm for

- discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *J Med Econ* 2015, 18:944–953.
84. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010, 375:463–474.
  85. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Dalla Valle Martino M, Dos Santos Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013, 76:266–271.
  86. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: A randomised study. *Eur Respir J* 2009, 34:1364–1375.
  87. Wongsurakiat P, Tulatamakit S. Clinical pulmonary infection score and a spot serum procalcitonin level to guide discontinuation of antibiotics in ventilator-associated pneumonia: a study in a single institution with high prevalence of nonfermentative gram-negative bacilli infection. *Ther Adv Respir Dis* 2018, 12:1–13.
  88. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MG, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the

- diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015, 23:2863–2872.
89. Lima SSS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, Clemente WT, da Silva Bittencourt HN, Melo ACM, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol* 2016, 95:1169–1176.
  90. Mahmutaj D, Krasniqi S, Braha B, Limani D, Neziri B. The predictive role of procalcitonin on the treatment of intra-abdominal infections. *Open Access Maced J Med Sci* 2017, 5:909–914.
  91. Sliker JC, Aellen S, Eggimann P, Guarnero V, Schäfer M, Demartines N. Procalcitonin-guided antibiotics after surgery for peritonitis: A randomized controlled study. *Gastroenterol Res Pract* 2017, 2017:1–6.
  92. Greco M, Palumbo C, Sicuro F, Lobreglio G. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 as a marker of endothelial dysfunction during sepsis. *J Clin Med Res* 2018, 10:700–706.
  93. Hendrickson CM, Matthay MA. Endothelial biomarkers in human sepsis: pathogenesis and prognosis for ARDS. *Pulm Circ* 2018, 8:10-12.
  94. Maynard SE, Min J, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like, hypertension and proteinuria. *J Clin Invest* 2003, 111:649–658.
  95. Makey KL, Patterson SG, Robinson J, Loftin M, Waddell DE, Miele L, et al. Increased plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor

- receptor 1 (sFlt-1) in women by moderate exercise and increased plasma levels of vascular endothelial growth factor in overweight/obese women. *Eur J Cancer Prev* 2013, 22:83–89.
96. Al-ofi EA, Anumba DO. Ligands of toll-like receptors 2/4 differentially alter markers of inflammation, adhesion and angiogenesis by monocytes from women with pre-eclampsia in co-culture with endothelial cells. *J Reprod Immunol* 2017, 121:26–33.
97. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1. *Obstet Gynecol Surv* 2016, 71:273–274.
98. Ruizendaal E, Schallig HDFH, Bradley J, Traore-Coulibaly M, Lompo P, d’Alessandro U, et al. Interleukin-10 and soluble tumor necrosis factor receptor II are potential biomarkers of *Plasmodium falciparum* infections in pregnant women: a case-control study from Nanoro, Burkina Faso. *Biomark Res* 2017, 5:1–12.
99. Liebetrau C, Nef HM, Dörr O, Gaede L, Hoffmann J, Hahnel A, et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Heart* 2014, 100:652–657.
100. Hou PC, Filbin MR, Wang H, Ngo L, Huang DT, Aird WC, et al. Endothelial permeability and hemostasis in septic shock. *Chest* 2017, 152:22–31.
101. Day DE, Oedorf K, Kogan S, Novack V, Sanchez LD, Wolfe RE, et al. The utility of inflammatory and endothelial markers to identify infection in



- emergency department patients. *Shock* 2015, 44:215–220.
102. Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, Mazur-Laskowska M, Gil K, Kuźniewski M, et al. Serum concentrations of angiopoietin-2 and soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) are associated with coagulopathy among patients with acute pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2017, 18:753.
  103. Paradowska-Gorycka A, Sowinska A, Pawlik A, Malinowski D, Stypinska B, Haladyj E, et al. FLT-1 gene polymorphisms and protein expression profile in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017, 12:70-76.
  104. Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem* 1994, 269:25646–25654.
  105. Dewerchin M, Carmeliet P. PlGF: A multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012, 2:1–24.
  106. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001, 7:575–583.
  107. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia- a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol* 2009, 82:106–111.
  108. Yano K, Okada Y, Beldi G, Shih SC, Bodyak N, Okada H, et al.

- Elevated levels of placental growth factor represent an adaptive host response in sepsis. *J Exp Med* 2008, 205:2623–2631.
109. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016, 193: 259-72.
  110. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34: 1589-96.
  111. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections—hype, hope, More or less? *Swiss Med Wkly* 2005, 135: 451–60.
  112. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y , Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2019, 7:22.
  113. Dewerchin M, Carmeliet P. PIGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012, 2: a011056.
  114. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mylona V, Antonopoulou A, Tsangaris I, Koutelidakis I, Marioli A, et al. Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69: 1111-8.

115. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechere JC, Routsis CD, Kollias S, Raftogiannis M, et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008, 46: 1157-64.
116. Yano K, Liaw PC, Mullington JM, Shih SC, Okada H, Bodyak N, et al. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *J Exp Med* 2006, 203:1447-58.
117. Smadja DM, Borgel D, Diehl JL, Gaussem P. Vascular endothelial growth factor, as compared with placental growth factor, is increased in severe sepsis but not in organ failure. *J Thromb Haemost* 2012, 10:974-6.
118. Schuetz P, Jones AE, Aird WC, Shapiro NI. Endothelial cell activation in emergency department patients with sepsis-related and non-sepsis-related hypotension. *Shock* 2011, 36: 104-8.
119. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K., Bloos F. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care* 2018, 22:128.