

**Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ωσμωτικότητα του πλάσματος ως προγνωστικός δείκτης σε  
ασθενείς με σηπτικό σοκ**

**Κατσάβαρου Διονυσία**

**Ειδικευόμενη Ιατρός Εσωτερικής Παθολογίας**

**Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια**

**ΑΘΗΝΑ ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ, 2024**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>1.</b>	<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΗΨΗΣ- ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>ΚΛΙΜΑΚΑ SOFA- qSOFA score.....</b>	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....</b>	<b>19</b>
<b>5.</b>	<b>ΑΙΤΙΑ- ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>23</b>
<b>6.</b>	<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....</b>	<b>30</b>
<b>7.</b>	<b>ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ.....</b>	<b>33</b>
<b>8.</b>	<b>ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΗΨΗ.....</b>	<b>36</b>

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>37</b>
<b>2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ.....</b>	<b>39</b>
<b>3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....</b>	<b>41</b>
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>48</b>
<b>5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>52</b>

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>53</b>
----------------------	-----------

<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>55</b>
--------------------------	-----------

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σήψη ορίζεται ως η απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από μια απορυθμισμένη απόκριση του ξενιστή στη μόλυνση.<sup>1</sup> Το σηπτικό σοκ θεωρείται ως ένα υποσύνολο της σήψης στο οποίο οι υποκείμενες κυκλοφορικές, κυτταρικές και μεταβολικές ανωμαλίες συμβάλλουν με μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από αυτόν που δημιουργείται μόνο από τη σήψη. Τόσο η σήψη όσο και το σηπτικό σοκ αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο αυξανόμενο παγκόσμιο βάρος και μια πρόκληση για τους γιατρούς των επειγόντων λόγω της αυξανόμενης συχνότητάς τους και της μεγάλης παθοφυσιολογικής, μοριακής, γενετικής και κλινικής πολυπλοκότητάς τους. Η συχνότητα της σήψης και του σηπτικού σοκ αυξάνεται συνεχώς από τον πρώτο συναινετικό ορισμό (Sepsis-1) το 1991, φτάνοντας σε περίπου 49 εκατομμύρια περιπτώσεις σήψης και 11 εκατομμύρια θανάτους που σχετίζονται με σήψη παγκοσμίως το 2017.<sup>2</sup> Η αρχική έκρηξη κυτοκινών που εμφανίζεται ως SIRS, εξελίσσεται σε CARs και η σχετική ανοσοπαράλυση οδηγεί σε σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια.<sup>3</sup>

Σύμφωνα με τη σύγχρονη γνώση η σήψη είναι μια πολύπλευρη απόκριση του ξενιστή σε ένα μολυσματικό παθογόνο που μπορεί να ενισχυθεί σημαντικά από ενδογενείς παράγοντες. Εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική βλάβη ενός ή περισσότερων ζωτικών οργάνων ή συστημάτων. Αν και έχουν γίνει μεγάλα βήματα προς τα εμπρός, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για τη δυσλειτουργία των οργάνων δεν είναι πλήρως γνωστοί, αλλά έχει γίνει προφανές ότι η

μόλυνση προκαλεί μια πολύ πιο περίπλοκη, μεταβλητή και παρατεταμένη απόκριση του ξενιστή, που περιλαμβάνει την πρώιμη ενεργοποίηση τόσο των προ- και των αντιφλεγμονωδών αποκρίσεων .<sup>4</sup>

Μια επαναστατική αλλαγή στον τρόπο που διαχειριζόμαστε τη σήψη ήταν η υιοθέτηση της πρώιμης θεραπείας-στόχου. Αυτό περιλαμβάνει την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο και την έγκαιρη θεραπεία με αντιβιοτικά, την αιμοδυναμική βελτιστοποίηση και την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα. Αυτό συνέβαλε σημαντικά στη συνολική βελτίωση των αποτελεσμάτων με τη σήψη. Η έρευνα για κλινικά σχετικούς βιοδείκτες της σήψης βρίσκεται σε εξέλιξη και δεν έχει ακόμη αποδώσει αποτελεσματικά αποτελέσματα. Τα συστήματα βαθμολόγησης όπως η διαδοχική αξιολόγηση της ανεπάρκειας οργάνων και η αξιολόγηση της οξείας φυσιολογίας και της χρόνιας υγείας βοηθούν στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με σήψη. Η πρόοδος στις τεχνικές ιατρικής ακριβείας και η ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας που στοχεύει στον περιορισμό των φλεγμονωδών και πηκτικών καταρρακτών προσφέρει δυνητικά βιώσιμες οδούς για μελλοντική έρευνα.<sup>5</sup>

## 2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΗΨΗΣ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

Ο πιο σύγχρονος και αναθεωρημένος ορισμός της σήψης θεσπίστηκε το 2016 με τον όρο **‘The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock ( Sepsis- 3)’** και δημοσιεύθηκε στο περιοδικό JAMA τον Αύγουστο 2016. Η σύνταξή του επιτελέστηκε από μια πολυμελή ομάδα ειδικών των SCCM και ESICM, με εξειδίκευση στην εντατική θεραπεία, τις λοιμώδεις νόσους, την ανοσολογία και πολλούς άλλους τομείς.

### Νέοι Όροι και Ορισμοί

- Η σήψη ορίζεται ως η απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία των οργάνων που προκαλείται από μια απορρυθμισμένη απόκριση του ξενιστή στην λοίμωξη.<sup>1</sup>
- Η δυσλειτουργία των οργάνων ορίζεται ως μια οξεία μεταβολή στο συνολικό SOFA score > 2 points συνέπεια της λοίμωξης. <sup>1</sup>
- Το baseline SOFA score θεωρείται 0 (μηδέν) σε ασθενείς με μη προυπάρχουσα δυσλειτουργία οργάνων. <sup>1</sup>
- SOFA score > 2 αντανακλά κίνδυνο συνολικής θνητότητας περίπου 10% στο γενικό νοσοκομειακό πληθυσμό με υποψία λοίμωξης. Ακόμα και οι ασθενείς που παρουσιάζονται με μετρίου βαθμού δυσλειτουργία οργάνων ενδέχεται να επιδεινωθούν περισσότερο, υπογραμμίζοντας έτσι τη σοβαρότητα αυτής της

κατάστασης και την ανάγκη για άμεση και ενδεδειγμένη θεραπεία, εάν δεν έχει ήδη εφαρμοστεί.<sup>1</sup>

- Σήψη είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που προκύπτει όταν η απόκριση του οργανισμού σε μια λοίμωξη βλάπτει τους ιστούς και τα όργανά του.<sup>1</sup>
- Οι ασθενείς με υποψία λοίμωξης, οι οποίοι ενδέχεται να έχουν μια παρατεταμένη παραμονή στη ΜΕΘ ή να καταλήξουν εντός του νοσοκομείου, μπορούν να αναγνωριστούν έγκαιρα, παρά την κλίνη, με τη χρήση του qSOFA score: 1. Μεταβολή Επιπέδου Συνείδησης 2. Συστολική Αρτηριακή Πίεση < 100 mmHg 3. Αναπνοές > 22 /min<sup>1</sup>
- Το σηπτικό σοκ είναι ένα υποσύνολο της σήψης, στο οποίο οι υποκείμενες κυκλοφορικές και κυτταρικές/μεταβολικές ανωμαλίες είναι τόσο ριζικές ώστε αυξάνουν σημαντικά τη θνητότητα.<sup>1</sup>
- Οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία δύναται να αναγνωριστούν από την κλινική δομή της σήψης σε συνδυασμό με εμμένουσα υπόταση όπου απαιτούνται αγγειοσυσπαστικά ώστε να διατηρηθεί μια ΜΑΠ > 65 mmHg και διατηρούν επίπεδα γαλακτικού οξέος στον ορό (Serum Lactate Level) > 2 mmol/L ( 18 mg/dL ) παρά την επαρκή αποκατάσταση όγκου. Με βάση αυτά τα κριτήρια, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ξεπερνά το 40%.<sup>1</sup>

Ο νέος ορισμός της σήψης αντικατοπτρίζει μια ενημερωμένη άποψη της παθοβιολογίας, ιδιαίτερα όσον αφορά το τι διακρίνει τη σήψη από τη μη επιπλεγμένη μόλυνση.<sup>1</sup>

Το συνολικό αποτέλεσμα των συστάσεων της ειδικής ομάδας SCCM/EISCM του 2016 είναι η εξάλειψη της έννοιας της σήψης χωρίς δυσλειτουργία οργάνων, ο επαναπροσδιορισμός των κλινικών κριτηρίων για την αναγνώριση ενός σηπτικού ασθενούς και ο επαναπροσδιορισμός των κλινικών κριτηρίων για το σηπτικό σοκ. Αν και η εισαγωγή του ορισμού της σήψης-3 είναι σχετικά νέα στη βιβλιογραφία εντατικής θεραπείας, είναι πιθανό να υιοθετηθεί ως ορισμός συναίνεσης για μελλοντική κλινική έρευνα. Η χρήση της βαθμολογίας SOFA σε κλινικές δοκιμές εκτελείται ήδη συνήθως και αποτελεί μέρος ρουτίνας της συλλογής δεδομένων για κλινικές δοκιμές στη ΜΕΘ.<sup>6</sup>

Ο νέος ορισμός θεωρεί τη σήψη ως σύνδρομο και όχι ως συγκεκριμένη ασθένεια. Η νέα προσέγγιση τον καθορίζει μαζί με ασθένειες με παρόμοιες διαγνωστικές διαδικασίες, όπως ο καρκίνος, με βάση τον ανατομικό εντοπισμό, τον τύπο κυττάρων, τους συγκεκριμένους βιοδείκτες, τους κυτταρικούς υποδοχείς, τις ενδοκυτταρικές οδούς και τις γονιδιωματικές τροποποιήσεις. Οι αρχές θεραπείας για τον ασθενή αναπτύχθηκαν με βάση αυτόν τον τύπο αναγνώρισης.<sup>7</sup>

Για να γίνουν τα διαγνωστικά κριτήρια για μια ασθένεια πιο ξεκάθαρα και πιο χρήσιμα, απαιτούνται τα ακόλουθα κριτήρια:

- Πρέπει να είναι αξιόπιστα.
- Πρέπει να περιέχουν πληροφορίες που αντιστοιχούν σε επιστημονικά δεδομένα.
- Τα αποτελέσματα διαφορετικών δοκιμών πρέπει να συμμορφώνονται με τον ορισμό.
- Οι όροι που ισχύουν για τον ορισμό της νόσου θα πρέπει να ισχύουν και κατά τα προχωρημένα στάδια της νόσου.



- Ο ορισμός πρέπει να είναι ενημερωμένος.
- Οι μέθοδοι μέτρησης πρέπει να είναι πρακτικές.<sup>8</sup>

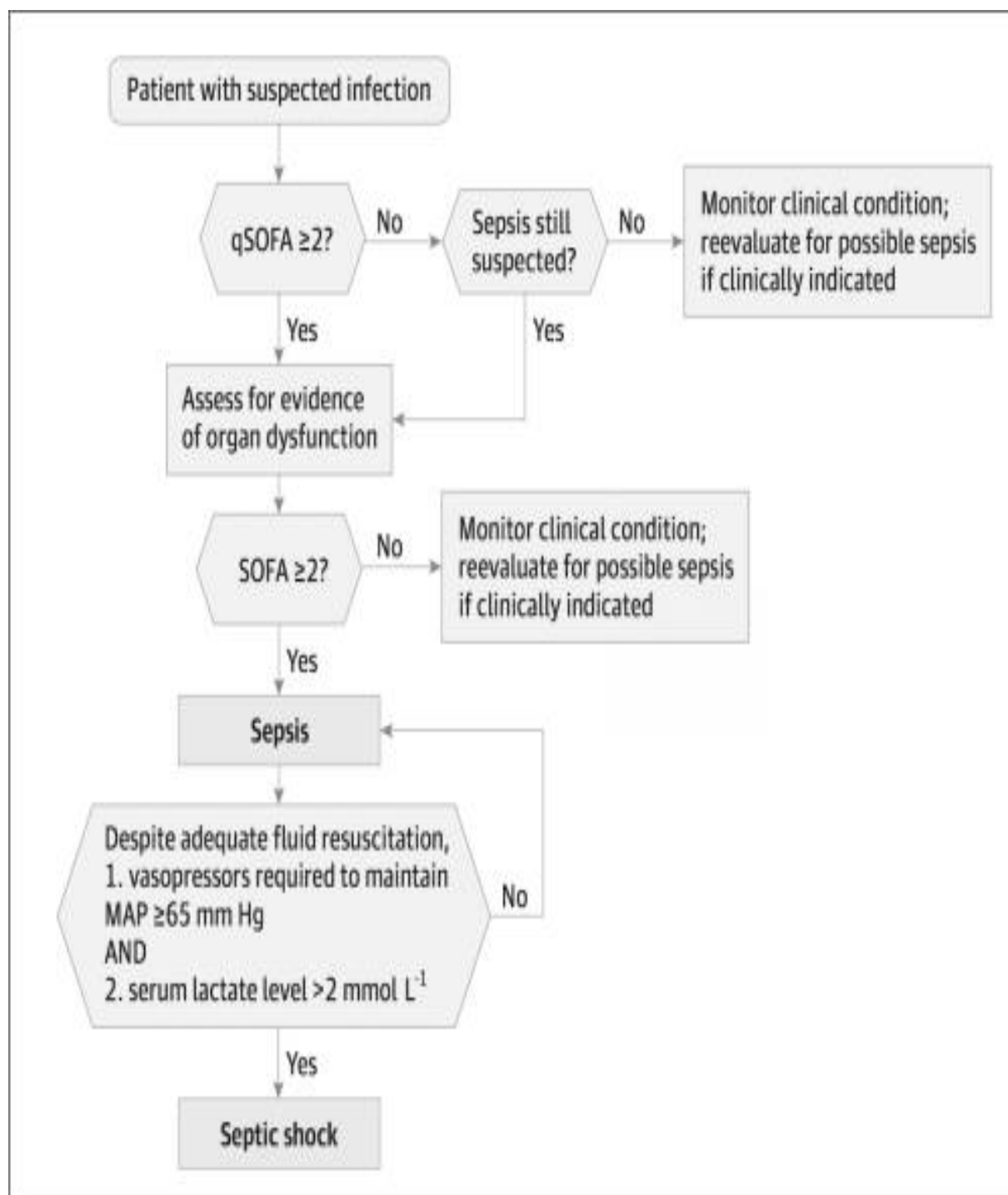
Θα πρέπει να θυμόμαστε τους υποκείμενους φυσιολογικούς και ορολογικούς κανόνες κατά την εξέταση του ορισμού της σήψης. Ο τρέχων ορισμός της σήψης θεωρεί ότι η σήψη βασίζεται εννοιολογικά στην λοίμωξη και δίνει έμφαση στη δυσλειτουργία των οργάνων και την απόκριση του ξενιστή, αλλά δεν μετρά την αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των συμπτωμάτων. Έτσι, είναι προφανές ότι τα κλινικά κριτήρια είναι πιο σημαντικά για τη σήψη παρά η θεωρία. Αυτοί οι έξι θεμελιώδεις κανόνες θα πρέπει να εφαρμόζονται στον ορισμό για την επίτευξη του επιθυμητού στόχου.<sup>8</sup>

Δεν είναι επί του παρόντος ρεαλιστικό να έχουμε έναν ορισμό πρότυπο για τη σήψη. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας μια μεθοδολογική προσέγγιση, μπορεί να είναι ρεαλιστικό να στοχεύσουμε διαφορετικούς ορισμούς και κριτήρια.

Προσδοκίες για το μέλλον:

1. Ίσως το πιο σημαντικό σημείο είναι ότι ένας μόνο ορισμός της σήψης δεν επαρκεί για την ευαισθητοποίηση.
2. Όταν οι ορισμοί τυποποιηθούν, οι περιορισμοί της ορολογίας ενδέχεται να αρθούν.
3. Πολλά στοιχεία που λειτουργούν ως εμπειριστατωμένα για τη σήψη δεν είναι ακόμη καλά εδραιωμένα. Οι μελλοντικές κλινικές μελέτες πρέπει να περιγράφουν λεπτομερώς τις σχέσεις μεταξύ σήψης, μόλυνσης, δυσλειτουργίας οργάνων και φυσικής ή ακατάλληλης απόκρισης του ξενιστή.
4. Τα μελλοντικά κριτήρια σήψης πρέπει να αναπτύξουν μοριακούς δείκτες. Αν και υπάρχουν περισσότεροι από 2000 βιοδείκτες για τη σήψη, δεν υπάρχουν ακόμη εμπειριστατωμένες, αξιόπιστες και ρεαλιστικές παράμετροι όπως αυτές που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

5. Απαιτούνται προοπτικές μελέτες για νέα κριτήρια σήψης.
6. Θα ήταν καλή ιδέα η βελτίωση του SOFA και είναι απαραίτητη η μελλοντική επικύρωση του qSOFA.
7. Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών καλής ποιότητας για την ταχεία ανίχνευση παθογόνων για την έγκαιρη διάγνωση της σήψης. Απαιτείται ταχεία δοκιμή των μικροοργανισμών για τη μείωση του χρόνου στοχευμένης θεραπείας για ασθενείς ΜΕΘ.
8. Μπορεί να υπάρχει ανάγκη για νέες, απλές, αξιόπιστες και κλινικά διαθέσιμες μετρήσεις που θα συμβάλλουν στον ορισμό της σήψης. Τα επίπεδα ETCO<sub>2</sub>, ένα καλό παράδειγμα, έχουν αποδειχθεί ως μια αξιόπιστη μέτρηση για τον εντοπισμό της σήψης και ένας ακριβής προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας. Διαπιστώθηκε ότι μια συγκέντρωση ETCO<sub>2</sub> μικρότερη από 25 mmHg σχετίζεται ισχυρά με επίπεδα γαλακτικού ορού >4 mmol/L. Επιπλέον, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ETCO<sub>2</sub> και των βαθμολογιών SOFA. Διαπιστώθηκε ότι ένα ETCO<sub>2</sub> <35 έχει υψηλή ευαισθησία στην πρόβλεψη βαθμολογιών SOFA >2.
9. Η έγκαιρη διάγνωση της σήψης είναι ένα από τα πιο σημαντικά σημεία για να διατηρηθούν υψηλές οι προσδοκίες. Ο ρόλος της έγκαιρης αναγνώρισης της δυσλειτουργίας του συστήματος οργάνων θα πρέπει να μελετηθεί λεπτομερώς. Για παράδειγμα, η δυσλειτουργία του συστήματος πήξης είναι μια πρώιμη εκδήλωση σήψης και εμφανίζεται συχνά σε αυτήν την παθολογική οντότητα. Το αιμοποιητικό σύστημα των οργάνων είναι ένα σημαντικό στοιχείο στην απόκριση σε μια σηπτική προσβολή και στην πλειονότητα των ασθενών, υπάρχει συστηματική ενεργοποίηση της πήξης. Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι οι μοριακοί μηχανισμοί που προκαλούν πήξη που προκαλείται από φλεγμονή παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της σήψης. Η παράταση του χρόνου PT και/ή της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης είναι διαδεδομένη και ανιχνεύσιμη στο 15-30% των σηπτικών ασθενών.<sup>7</sup>



Εικόνα 1: Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients with Sepsis and Septic Shock

The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA: indicates quick SOFA; MAP: mean arterial pressure. <sup>1</sup>

### 3. ΚΛΙΜΑΚΑ qSOFA- SOFA score

Το SOFA είναι ένα σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της διεισδυτικότητας και της ταχύτητας της δυσλειτουργίας οργάνων που σχετίζεται με τη σήψη. Υπολογίζει το επίπεδο δυσλειτουργίας σε πέντε συστήματα (αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, πηκτικό, νεφρικό, νευρολογικό) (Εικόνα 2). Το SOFA είναι απλώς μια κλίμακα που εστιάζει στη δυσλειτουργία των οργάνων μεταξύ των κλινικών μεταβλητών κατά τη νοσηλεία και υπολογίζει τη νοσηρότητα και όχι τη θνησιμότητα. Αυτό το σύστημα βαθμολόγησης υπολογίζεται κατά την εισαγωγή και μία φορά κάθε 24 ώρες. Ο υπολογισμός, με βάση τη μέση και τη χειρότερη βαθμολογία κατά τη διάρκεια παραμονής σε ΜΕΘ, προβλέπει τις κλινικές προσδοκίες. Η ελάχιστη βαθμολογία είναι 0 και η μέγιστη βαθμολογία είναι 24. Ωστόσο, αυτό το σύστημα βαθμολόγησης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της επιτυχίας της θεραπείας ή της κλινικής μεθόδου.<sup>7</sup>

Το επίπεδο αναφοράς της κλίμακας SOFA, πρέπει να θεωρείται το μηδέν (0), εκτός εάν ο ασθενής εκδηλώνει προϋπάρχουσα (οξεία ή χρόνια) δυσλειτουργία οργάνων, πριν από την έναρξη της λοίμωξης.<sup>1</sup>

Σύμφωνα με τους ορισμούς του 2016 (Sepsis – 3), η δυσλειτουργία των οργάνων εκφράζεται με την αύξηση της βαθμολογίας στο SOFA Score > 2 συνεπεία λοίμωξης, η οποία αντιπροσωπεύει ένα ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας > 10 %.

## The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

SOFA score	1	2	3	4
<b>Respiration</b>				-----with respiratory support-----
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)	<400	<300	<200	<100
<b>Coagulation</b>				
Platelets ×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>				
Bilirubin (mg dL <sup>-1</sup> )	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>Cardiovascular</b>				
Hypotension	MAP <70 Dopamine ≤5 or dobutamine (any) Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1 Dopamine >15 or norepinephrine >0.1			
<b>Central Nervous System</b>				
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>				
Creatinine (mg dL <sup>-1</sup> ) or urine output (mL)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

MAP: mean arterial pressure; vasoactive medications administered for at least 1 hr (dopamine and norepinephrine μg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>).

*Εικόνα 1*

Μεταξύ των ασθενών των ΜΕΘ με υποψία λοίμωξης, η προγνωστική εγκυρότητα του SOFA score για ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα δεν είναι σημαντικά διαφορετική από το πιο πολύπλοκο LODS, αλλά είναι στατιστικά σημαντικότερη από τα SIRS και qSOFA, υποστηρίζοντας τη χρήση του SOFA score στα κλινικά κριτήρια για σήψη. Μεταξύ των ασθενών με ύποπτη λοίμωξη εκτός της ΜΕΘ, η προγνωστική εγκυρότητα του qSOFA για τη νοσοκομειακή θνησιμότητα είναι στατιστικά μεγαλύτερη από το SOFA και

το SIRS, υποστηρίζοντας τη χρήση του ως προτροπή για την εξέταση πιθανής σήψης.<sup>9</sup>

Το μέλλον επιφυλάσσει την αναθεώρηση της κλίμακας SOFA και την τροποποίηση πολλών μεταβλητών. Η συνιστώσα CNS της βαθμολογίας SOFA είναι η λιγότερο ακριβής μετρημένη και σχετίζεται με τα περισσότερα σφάλματα.<sup>10</sup> Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη βέλτιστη καθυστέρηση πριν την πραγματοποίηση αξιόπιστης αξιολόγησης του GCS μετά τη διακοπή της κατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής.<sup>11</sup> Η επίσημη αξιολόγηση του GCS μπορεί να πραγματοποιηθεί 24 ώρες μετά τη διακοπή της κατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής με έγχυση αν, ο κλινικός ιατρός είναι ικανοποιημένος ότι η αξιολόγηση δεν επηρεάζεται από τις συνεχιζόμενες επιδράσεις της ηρεμιστικής/κατασταλτικής θεραπείας.<sup>12</sup>

Η αξιολόγηση της αναπνευστικής βαθμολογίας SOFA βασίζεται στην επεμβατική αρτηριακή παρακολούθηση για τη μέτρηση της αρτηριακής μερικής πίεσης οξυγόνου που ακολουθείται από τον υπολογισμό της αναλογίας PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Αυτή η αξιολόγηση μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη όταν δεν χρησιμοποιείται αρτηριακή παρακολούθηση.<sup>13</sup> Η βαθμολογία SOFA καλεί τους ασθενείς να λάβουν βαθμολογία 3 ή 4 εάν φτάσουν σε αναλογία PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> μικρότερη από 200 ή μικρότερη από 100 αντίστοιχα και λαμβάνουν αναπνευστική υποστήριξη. Εκτός από τους επεμβατικούς και μη επεμβατικούς αναπνευστήρες, το οξυγόνο υψηλής ταχύτητας ροής που παρέχεται σε ελεγχόμενο ποσοστό μέσω ενός αποκλειστικού ρινικού σωληνίσκου έχει γίνει πιο διαδεδομένο στα χρόνια μετά την ανάπτυξη της βαθμολογίας SOFA. Αυτές οι συσκευές αναφέρεται ότι προσφέρουν ένα σταθερό ποσοστό χορηγούμενου οξυγόνου και έναν βαθμό θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP), αν και η πραγματική εισπνεόμενη συγκέντρωση και η ποσότητα PEEP που χορηγείται εξαρτάται από τον ρυθμό ροής και έναν αριθμό παραγόντων του ασθενούς, και δεν υπερβαίνει τα 5 cmH<sub>2</sub>O.<sup>14</sup> Προτείνεται ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> να υπολογίζεται για όλους τους ασθενείς με μόνιμο αρτηριακό καθετήρα για οποιοδήποτε στιγμή κάθε ημέρας και η χαμηλότερη τιμή για αυτήν την περίοδο των 24 ωρών να χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της αναπνευστικής

βαθμολογίας SOFA. Οι ασθενείς που εξαρτώνται από ρινική κάνουλα υψηλής ροής (HFNC) για τη διατήρηση της επαρκούς οξυγόνωσης προτείνεται να υπολογίζεται η αναλογία PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> με βάση το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου που ορίζεται από τη συσκευή.<sup>12</sup>

Τα υπάρχοντα τυπικά χαρακτηριστικά SOFA περιλαμβάνουν μια τυπική τιμή για τη χρήση ντοπαμίνης, ντοβουταμίνης, επινεφρίνης ή νορεπινεφρίνης. Είναι πλέον σύνηθες στην κλινική πρακτική η προσθήκη βαζοπρεσσίνης (ADH) και των ανάλογων της στη διαχείριση του σηπτικού σοκ ως μέρος της πρότυπης φροντίδας της σήψης για τη μείωση της δόσης νορεπινεφρίνης που απαιτείται για την επίτευξη ενός στόχου ΜΑΠ.<sup>15</sup> Η δόση της βαζοπρεσσίνης που χρησιμοποιείται πρέπει να μετατρέπεται σε ισοδύναμη νορεπινεφρίνη και η «συνολική ισοδύναμη δόση νορεπινεφρίνης» να χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού score- SOFA.<sup>12</sup>

Θα πρέπει να γίνουν προσαρμογές ώστε η κλίμακα SOFA να αποτυπώνει τις σύγχρονες μεθόδους, να συμβαδίζει με τα δημογραφικά δεδομένα και να αναδεικνύει την επιδείνωση νωρίτερα. Συμπερασματικά, πρέπει να μετατραπεί σε πιο εύχρηστη και γρήγορη και να αναθεωρηθούν τα όρια των μεταβλητών και ο τρόπος βαθμολόγησης.

Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2016 'Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016' (4th Edition) και το 'Surviving Sepsis Campaign: Hour-1 Bundle' του 2018 προάγουν την, όσο το δυνατόν, πιο άμεση αναγνώριση των ασθενών και ταχεία εκτίμηση του δείκτη κίνδυνου με στόχο την ελάττωση της θνητότητας. Δεδομένου της έλλειψης gold standard διαγνωστικών κριτηρίων και της πολυπλοκότητας του σηπτικού συνδρόμου, τα κλινικά κριτήρια οφείλουν να σαφή, ευνόητα και συνοπτικά. Ταυτόχρονα, οφείλουν να εκτιμούν τη σοβαρότητα της νόσου και να προβλέπουν την έκβαση (μεταφορά στη Μεθ, θάνατος). Για το λόγο αυτό, το 2016, το Sepsis-3 συνέστησε την τροποποιημένη εκδοχή του SOFA Score, η οποία

ονομάστηκε quickSOFA (qSOFA). Το qSOFA σχεδιάστηκε για την έγκαιρη αναγνώριση της πρώιμης δυσλειτουργίας οργάνων και απαρτίζεται από τις εξής παραμέτρους:

1. Μεταβολή επιπέδου συνείδησης-GCS<15
2. ΣΑΠ<100mmHg
3. RR>22/min

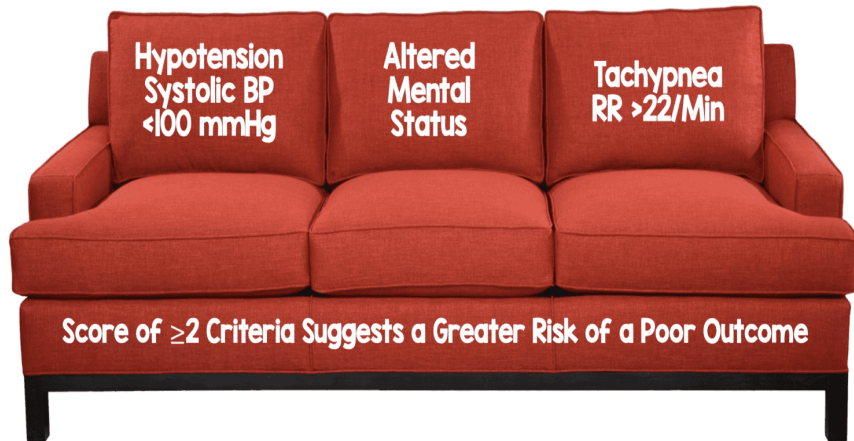
Όταν υπάρχουν δύο από αυτές τις μεταβλητές ταυτόχρονα, ο ασθενής θεωρείται qSOFA θετικός. Η ανάλυση δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για να υποστηρίξει τις συστάσεις της Τρίτης Διεθνούς Συναινετικής Διάσκεψης για τους Ορισμούς της Σήψης προσδιόρισε το qSOFA ως προγνωστικό παράγοντα κακής έκβασης σε ασθενείς με γνωστή ή ύποπτη λοίμωξη, αλλά δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση για να υποστηρίξει τη χρήση του ως διαγνωστικό εργαλείο.

Μελέτες έχουν δείξει ότι το qSOFA είναι πιο ειδικό αλλά λιγότερο ευαίσθητο από τα δύο από τα τέσσερα κριτήρια SIRS για την έγκαιρη αναγνώριση της δυσλειτουργίας οργάνων που προκαλείται από λοίμωξη. Ούτε το SIRS ούτε το qSOFA είναι ιδανικά εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου για σήψη και ο κλινικός ιατρός πρέπει να κατανοήσει τους περιορισμούς του καθενός. Στην αρχική μελέτη, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι μόνο το 24% των ασθενών με λοίμωξη είχαν βαθμολογία qSOFA 2 ή 3, αλλά αυτοί οι ασθενείς αντιπροσώπευαν το 70% των κακών αποτελεσμάτων. Παρόμοια ευρήματα έχουν επίσης βρεθεί κατά τη σύγκριση με την Εθνική Βαθμολογία Έγκαιρης Προειδοποίησης (NEWS) και την Τροποποιημένη Βαθμολογία Πρόωρης Προειδοποίησης (MEWS). Αν και η παρουσία ενός θετικού qSOFA θα πρέπει να προειδοποιεί τον κλινικό ιατρό για την πιθανότητα σήψης. Δεδομένης της χαμηλής ευαισθησίας του qSOFA, η επιτροπή εξέδωσε ισχυρή σύσταση ενάντια στη χρήση του ως ενιαίου εργαλείου ελέγχου.<sup>16</sup>



Η χρήση εργαλείων προσυμπτωματικού ελέγχου στο ΤΕΠ μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με σήψη, με αποτέλεσμα την έγκαιρη έναρξη αποτελεσματικής και ολοκληρωμένης θεραπείας. Αυτό απαιτεί εργαλεία διαλογής με υψηλή ευαισθησία. Το SIRS έχει επικριθεί ότι είναι πολύ ευαίσθητο, ενώ δεν έχει ειδικότητα στην αναγνώριση της σήψης, και ως εκ τούτου δεν είναι ιδανικό εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου. Καθώς το qSOFA είχε καλύτερη απόδοση από το SIRS σε νοσηλευόμενους ασθενείς, έχει προταθεί ότι το qSOFA προτιμάται από το SIRS. Εναλλακτικά, οι βαθμολογίες έγκαιρης προειδοποίησης, όπως το National Early Warning Score (NEWS), συνιστώνται ήδη για χρήση στο ΤΕΠ, και ως εκ τούτου θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη.<sup>17</sup> Το NEWS εισήχθη το 2012 από το Royal College of Physicians, το οποίο είχε ως στόχο να παρέχει μια τυποποιημένη βαθμολογία έγκαιρης προειδοποίησης. Αυτή η βαθμολογία χρησιμοποιείται για την έγκαιρη ανίχνευση ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο επιδείνωσης, αλλά δεν είναι ειδική για τη σήψη. Το NEWS αποτελείται από επτά παραμέτρους (δηλαδή αναπνευστικός ρυθμός, κορεσμός οξυγόνου, συμπληρωματικό οξυγόνο, θερμοκρασία σώματος, συστολική αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός, βαθμολογία AVPU) με μέγιστο είκοσι βαθμούς. Στην κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται οριακές τιμές 1–4, 5–6 και  $\geq 7$ , αντίστοιχα για χαμηλό, μεσαίο και υψηλό κίνδυνο. Το NEWS αναπτύχθηκε κυρίως για χρήση στους θαλάμους, ωστόσο το NEWS δοκιμάστηκε επίσης για χρήση στο ΤΕΠ και στο προ νοσοκομειακό περιβάλλον.<sup>18</sup>

# qSOFA



#### 4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Επειδή η σήψη είναι ένα ετερογενές σύνδρομο χωρίς ενιαία αιτία, η κατανόηση της επιδημιολογίας της σήψης θα έχει πάντα τις προκλήσεις της. Τα επόμενα χρόνια, αναμένουμε να δούμε συνεχείς ενημερώσεις στους ορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης πιο συγκεκριμένων βιοδεικτών και συστάσεων θεραπείας για τη σήψη που θα επιτρέψουν την ισορροπία της σωστής αναγνώρισης των ασθενών και της στοχευμένης θεραπείας παγκοσμίως.<sup>19</sup>

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η συχνότητα της σήψης έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ τα ποσοστά θνησιμότητας έχουν μειωθεί. Παρά τις βελτιώσεις στα αποτελέσματα της σήψης, αυτές οι αναφορές δείχνουν ότι η συνολική επιβάρυνση της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη σήψη έχει αυξηθεί λόγω της αξιοσημείωτης αύξησης του αριθμού των περιπτώσεων σήψης. Οι κοινώς αναφερόμενες εξηγήσεις για την αύξηση της συχνότητας της σήψης περιλαμβάνουν τα εξής:

1. γήρανση πληθυσμού με περισσότερες προδιαθεσικές συννοσηρότητες
2. συχνότερη χρήση ανοσοκαταστολής
3. πιο επεμβατικές διαδικασίες και ιατρικές συσκευές
4. εξάπλωση παθογόνων ανθεκτικών σε πολλά φάρμακα.

Τα μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας που σχετίζονται με τη σήψη αποδίδονται γενικά στην καλύτερη αναγνώριση της σήψης, στην ταχύτερη θεραπεία, και στη γενική βελτίωση στη φροντίδα των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση.<sup>20</sup>

Στις Ην.Πολιτείες, το 50% των ασθενών που εισάγονται στο Νοσοκομείο με σήψη, καταλήγει εν τέλει στη Μεθ, αντιπροσωπεύοντας το 10% όλων των εισαγωγών σε Μεθ. Σύμφωνα με τις τελευταίες καταγραφές, ο αριθμός των περιστατικών (ασθενών με σήψη) ξεπερνά τις **750.000** / χρόνο ενώ υπάρχουν πηγές που μαρτυρούν ότι τα περιστατικά ξεπερνούν το **1.000.000** το χρόνο ανάμεσα σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η αύξηση της επίπτωσης της σήψης στους νοσηλευόμενους ασθενείς αντιστοιχεί σε 8,7% το χρόνο.

Στην πλειονότητα των ανεπτυγμένων χωρών , η επίπτωση του σηπτικού συνδρόμου αγγίζει τις **50 με 100 περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού** και το μέγεθος της αύξησης είναι δυσανάλογα μεγάλο σε σχέση με την αύξηση του πληθυσμού. Ορισμένοι μελετητές, υποστηρίζουν πως η επίπτωση, στην πραγματικότητα, είναι 3 – 4 φορές υψηλότερη από αυτά τα νούμερα. Αναφέρεται πως **πάνω από το 50%** των ασθενών με σήψη χρήζει εισαγωγής και νοσηλείας στη Μεθ. Από την άλλη, η επίπτωση της σήψης εκτός σύγχρονων Μεθ υπολογίζεται περίπου στις 19.000.000 περιπτώσεις / χρόνο.<sup>21</sup>

Η πρόσφατη ανασκόπηση με στόχο την εκτίμηση της παγκόσμιας συχνότητας της σήψης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, αν και τα επιδημιολογικά δεδομένα εξακολουθούν να είναι σπάνια, ιδιαίτερα για χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, το συνολικό ποσοστό επίπτωσης για σήψη είναι 288 και για σοβαρή σήψη 148 ανά 100.000 άτομα/έτος.<sup>22</sup>

## Επίπτωση και Θνησιμότητα

Period	Setting	Incidence of sepsis
1993-1994	Italy	Sepsis in 4.5% of ICU admission; Severe sepsis in 2.1% of ICU admission
1995	USA	300 cases of severe sepsis per 100,000 population (2.1-4.3% of hospitalizations)
1979-2000	USA	From 83 to 240 cases of sepsis per 100,000 population (annualized increase of 8.7%)
1993	France	Sepsis and septic shock in 14.6% of ICU patients
1993-1994	USA	2 cases of severe sepsis per 100 hospital admissions
2002	24 European countries	Incidence of sepsis 37.4%
2004-2009	USA	13% of annual increase in the incidence of severe sepsis
2003	UK	Severe sepsis in 27% of ICU patients during the first 24h after admission
1993-2000	France	From 7 to 9.7 cases of septic shock per 100 ICU admissions
2004	Australia and New Zealand	11.8 cases of severe sepsis per 100 ICU admissions
2004	The Netherlands	Severe sepsis in the 11% of ICU admission
2008	Spain	25 cases of severe sepsis per 100,000 inhabitants per year, 12.4% incidence in ICU
2008-2012	Spain	From 167.2 to 261.8 cases per 100,000 inhabitants/year
1979-2015	High-income countries	288 cases of sepsis per 100,000 person/year 148 cases of severe sepsis per 100,000 person/year

Period	Setting	Mortality of sepsis
1991-1995 to 2006-2009	USA	Reduction from 46.9% to 29%
1998-2012	USA	Decrease of 51%
1993-2001	France	Reduction from 56% to 35%
2000-2012	Australia and New Zealand	Reduction from 35% to 18.4%
2008-2012	Spain	From 23.7% to 19.7%
	Low middle- income countries	Up to 80%

Εικόνα 2<sup>23</sup>

Συνοπτικά, οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η σήψη γίνεται πιο συχνή αλλά λιγότερο θανατηφόρα τις τελευταίες δεκαετίες, τουλάχιστον σε χώρες υψηλού εισοδήματος, αν και η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που σχετίζονται με αυτό το σύνδρομο παραμένουν ανησυχητικές. Αυτή η μείωση της θνησιμότητας μπορεί να οφείλεται σε βελτιώσεις στις μεθόδους ανίχνευσης και σε πιο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση,

συμπεριλαμβανομένης της πρώιμης αντιμικροβιακής θεραπείας και πιο αποτελεσματικών υποστηρικτικών μέτρων.<sup>23</sup>

Παράγοντες που σχετίζονται με τη σήψη

**Ηλικία.** Ο κίνδυνος σήψης έχει διμοδική κατανομή: υψηλός στα βρέφη, μειωμένος στους νέους και αυξημένος ξανά πέραν των 60 ετών. Η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σήψης. Ο λόγος μπορεί να είναι ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για λοιμώξεις λόγω των επιπτώσεων της γήρανσης στις ανοσολογικές τους αποκρίσεις.

**Φύλο.** Έχει αναφερθεί χαμηλότερη συχνότητα σήψης στο γυναικείο φύλο. Μπορεί να οφείλεται στις προστατευτικές επιδράσεις στην ανοσολογική απόκριση και στις καρδιαγγειακές λειτουργίες που ασκούνται από τα οιστρογόνα. Αντίθετα, οι ανδρικές ορμόνες του φύλου βλάπτουν την κυτταρομεσολαβούμενη ανοσολογική απόκριση και θα μπορούσε να εξηγήσει τον μεγαλύτερο κίνδυνο σήψης στο ανδρικό φύλο.

**Συννοσηρότητες.** Ο κίνδυνος σήψης αυξάνεται με την παρουσία τουλάχιστον μίας από τις ακόλουθες συννοσηρότητες: νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια πνευμονική νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ανοσοκαταστολή.

**Εποχή.** Η εποχή μπορεί να είναι σημαντική στις πνευμονικές λοιμώξεις, οι οποίες είναι πιο συχνές το χειμώνα και αποτελούν την κύρια αιτία σήψης.

**Εστία μόλυνσης.** Ο πνεύμονας και η κοιλιά είναι οι πιο συχνές αρχικές πηγές λοιμώξεων που προκαλούν σήψη.

**Άλλοι παράγοντες.** Η φτώχεια, ο υποσιτισμός και τα χαμηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο σήψης. Επίσης, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των φαρμάκων.<sup>24</sup>

## 5. ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η φυσιολογική απόκριση του ξενιστή στη μόλυνση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που εντοπίζει και ελέγχει τη βακτηριακή εισβολή ενώ ξεκινά την αποκατάσταση του τραυματισμένου ιστού. Περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των κυκλοφορούντων και σταθεροποιημένων φαγοκυτταρικών κυττάρων, καθώς και τη δημιουργία προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών. Η απόκριση του ξενιστή σε μια μόλυνση ξεκινά όταν τα έμφυτα ανοσοκύτταρα, ιδιαίτερα τα μακροφάγα, αναγνωρίζουν και δεσμεύονται σε μικροβιακά συστατικά.<sup>25</sup>

Αυτό μπορεί να συμβεί με διάφορες οδούς. Οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων του ξενιστή μπορεί να αναγνωρίσουν και να συνδεθούν με τα σχετιζόμενα με το παθογόνο μοριακά πρότυπα (PAMPs) των μικροοργανισμών. Τα PRR μπορούν επίσης να αναγνωρίσουν ενδογενή σήματα κινδύνου, τα λεγόμενα alarmins ή μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με τον κίνδυνο (DAMPs), τα οποία απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους προσβολής. Ο υποδοχέας ενεργοποίησης που εκφράζεται σε μυελοειδή κύτταρα (TREM-1) και οι υποδοχείς λεκτίνης που συσχετίζονται με μυελοειδή DAP12 (MDL-1) στα ανοσοκύτταρα του ξενιστή μπορούν να αναγνωρίσουν και να δεσμευτούν σε μικροβιακά συστατικά.<sup>25</sup>

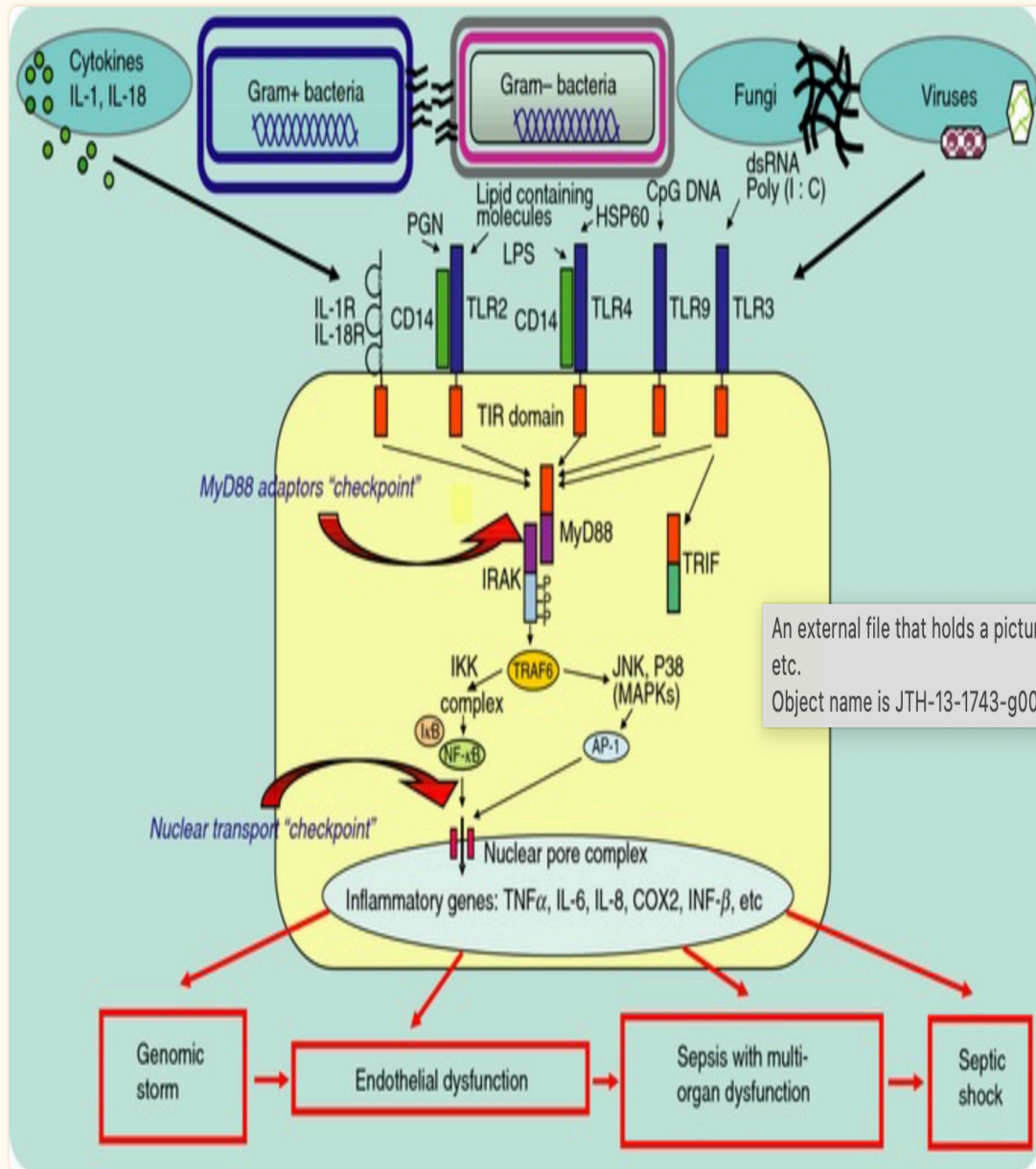
Η δέσμευση των υποδοχέων της επιφάνειας του ανοσοποιητικού κυττάρου σε μικροβιακά συστατικά ξεκινά μια σειρά βημάτων που έχουν ως αποτέλεσμα τη φαγοκυττάρωση των βακτηρίων που εισβάλλουν, τη βακτηριακή θανάτωση και τη φαγοκυττάρωση των υπολειμμάτων από τραυματισμένο ιστό. Αυτές οι διαδικασίες οδηγούν στην ενεργοποίηση ενός μεγάλου συνόλου γονιδίων με επακόλουθη πρωτεϊνοσύνθεση και σηματοδότηση.<sup>26</sup>

Τα μεταγενέστερα μόρια σηματοδότησης απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες από μακροφάγα που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή (π.χ. παράγοντας νέκρωσης όγκου-α [TNF-α], ιντερλευκίνη [IL] 1), χημειοκίνες (π.χ. ICAM-1, μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1 [VCAM-1]), και μονοξειδίο του αζώτου. Αυτό οδηγεί στη στρατολόγηση πρόσθετων φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα λευκοκύτταρα. Μια πλήρης συζήτηση όλων των εμπλεκόμενων οδών σηματοδότησης δεν εμπίπτει στο πεδίο αυτής της ανασκόπησης, αλλά η συνολική απόκριση ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από ένα μείγμα προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών. Εάν οι προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές ισορροπήσουν ο ένας τον άλλον και ξεπεραστεί η αρχική μολυσματική προσβολή, η ομοιόσταση θα αποκατασταθεί. Το τελικό αποτέλεσμα θα είναι η επισκευή και η επούλωση των ιστών. Η σήψη εμφανίζεται όταν η απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών ως απόκριση σε λοίμωξη υπερβαίνει τα όρια του τοπικού περιβάλλοντος, οδηγώντας σε μια πιο γενικευμένη απόκριση. Αυτό πιστεύεται ότι προκύπτει από την ανεξέλεγκτη παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών, τη λεγόμενη καταιγίδα κυτοκινών.<sup>27</sup>

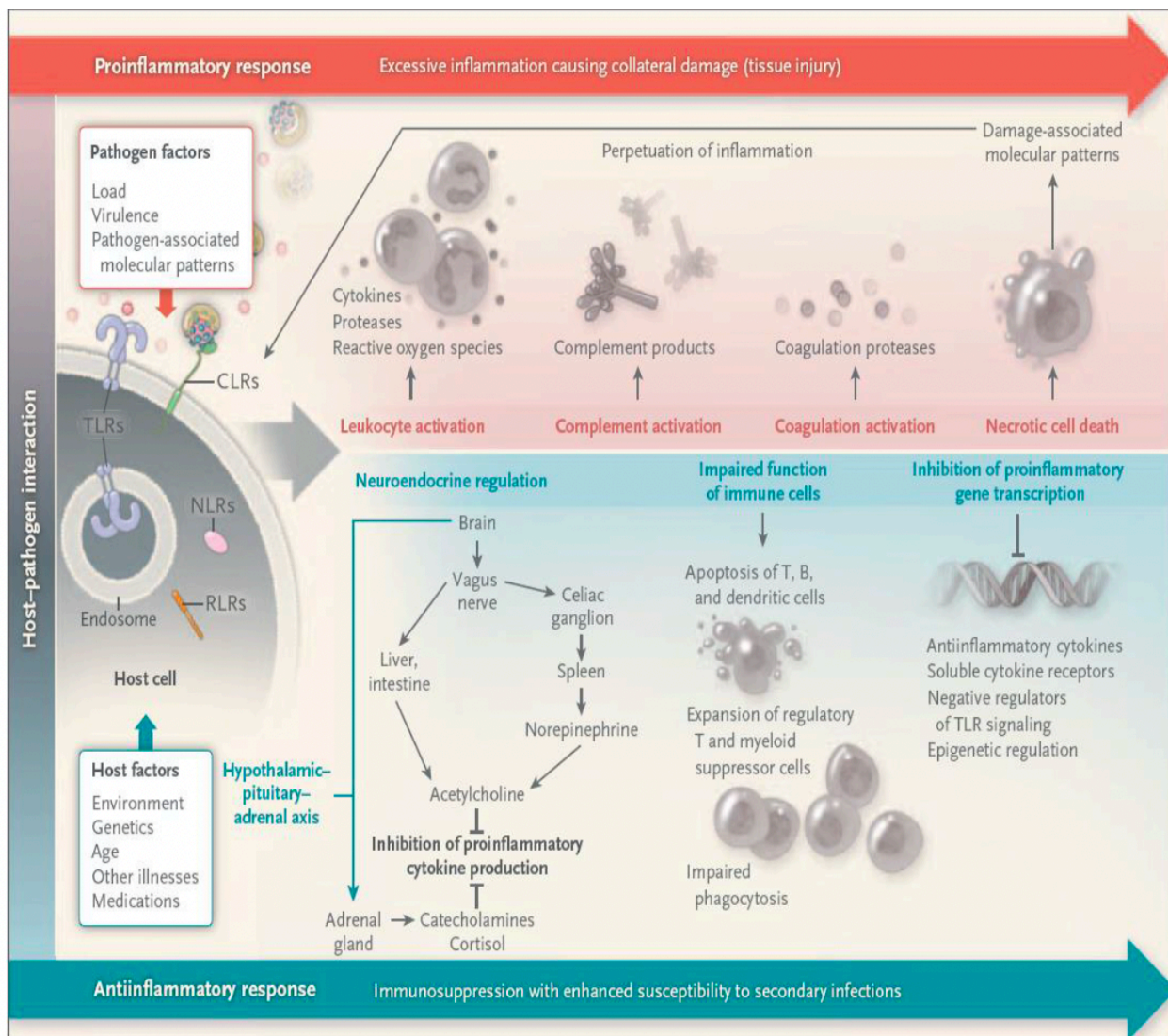
Ο ακριβής μηχανισμός της κυτταρικής βλάβης δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά φαίνεται να περιλαμβάνει μηχανισμούς ιστικής ισχαιμίας (έλλειμμα οξυγόνου), κυτταροπαθητικού τραυματισμού (άμεσος κυτταρικός τραυματισμός από προφλεγμονώδεις μεσολαβητές και/ή άλλα προϊόντα φλεγμονής), και αλλοιωμένο ρυθμό απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα διάχυτη ενδοθηλιακή βλάβη, μικροαγγειακή θρόμβωση, κενά μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και αποβολή του ενδοθηλιακού-γλυκοκάλυκα. Αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν στη μείωση της λειτουργικής πυκνότητας των τριχοειδών, στις ετερογενείς ανωμαλίες στη μικροκυκλοφορία του αίματος και στην αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών. Ο κυτταρικός τραυματισμός που περιγράφεται παραπάνω, συνοδεύόμενος από την



απελευθέρωση προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών, συχνά εξελίσσεται σε δυσλειτουργία οργάνων. Κανένα σύστημα οργάνων δεν προστατεύεται από τις συνέπειες της σήψης.<sup>27</sup>



Εικόνα 3<sup>28</sup>



Εικόνα 4 Ουσιώδες στοιχείο της «υγιούς» άμυνας του ξενιστή είναι η ισορροπημένη έκφραση του προφλεγμονώδους και αντιφλεγμονώδους στοιχείου. Η ανισορροπία αυτών των 2 σημείων θεωρείται κεντρική στην αιτιοπαθογένεια της σήψης.<sup>29</sup>

Σύμφωνα με το Sepsis-3, η σήψη συνιστά ένα κλινικό σύνδρομο, το οποίο διαμορφώνεται από παράγοντες του παθογόνου και του ξενιστή και έχει χαρακτηριστικά που μεταβάλλονται με το χρόνο. Το σηπτικό σύνδρομο εκφράζει την αποκλίνουσα και διαταραγμένη απόκριση του ξενιστή στη λοίμωξη και συνδέεται με δυσλειτουργία οργάνων.<sup>1</sup>

Αρχικά θεωρήθηκε ότι οι κύριοι οργανισμοί που προκάλεσαν βακτηριακή σήψη ήταν gram-αρνητικά βακτήρια. Τα συχνότερα Gram αρνητικά βακτήρια που ευθύνονται για την εκδήλωση σήψης ορίζονται τα εντεροβακτηριακά. Συγκεκριμένα, η *Escherichia coli* αποτελεί το 13% του συνόλου των παθογόνων και η *Klebsiella pneumoniae* αντιστοιχεί στο 8% του συνόλου. Η κατάταξη συνεχίζεται με το Gram αρνητικό βακτήριο *Pseudomonas aeruginosa*, το οποίο διαπιστώνεται περίπου στο 8% των παθογόνων και ακολουθεί το *Acinetobacter spp*, το οποίο αναγνωρίζεται στο 6% όλων των παθογόνων.<sup>31</sup> Ωστόσο, τα τελευταία 25 χρόνια έχει αποδειχθεί ότι τα θετικά κατά Gram βακτήρια είναι η πιο κοινή αιτία σήψης. Μερικά από τα πιο συχνά απομονωμένα βακτήρια στη σήψη είναι ο *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* (*E. coli*) και *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aureginosa*).<sup>30</sup>

Προκειμένου να προκαλέσουν ασθένεια, τα παθογόνα πρέπει να χρησιμοποιήσουν μια σειρά παραγόντων γνωστών ως παράγοντες λοιμογόνου δράσης που τους προστατεύουν από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και τους επιτρέπουν να διασχίζουν τους φραγμούς του βλεννογόνου, να διαδίδονται και να αναπαράγονται σε απομακρυσμένα όργανα. Είναι σημαντικό, κάθε στάδιο της μόλυνσης περιλαμβάνει την έκφραση διαφορετικών παραγόντων λοιμογόνου δράσης ανάλογα με το στάδιο της μόλυνσης. Μερικοί από τους πιο σημαντικούς παράγοντες βακτηριακής λοιμογόνου δράσης είναι οι τοξίνες. Αυτές οι τοξίνες περιλαμβάνουν ενδοτοξίνη ή λιποπολυσακχαρίτη (LPS) που υπάρχει στην εξωτερική μεμβράνη του gram-αρνητικού βακτηρίου και

αρκετές άλλες εκκρινόμενες εξωτοξίνες και εντεροτοξίνες σε άλλα βακτήρια. Οι βακτηριακές τοξίνες χωρίζονται κυρίως σε τρεις τύπους με βάση τον τρόπο δράσης τους. Οι τοξίνες τύπου I διαταράσσουν τα κύτταρα-ξενιστές χωρίς να χρειάζεται να εισέλθουν στα κύτταρα. Αυτά περιλαμβάνουν υπεραντιγόνα (SAgs) που παράγονται από *S. aureus* και *S. pyogenes*. Οι τοξίνες τύπου II, όπως οι αιμολυσίνες και οι φωσφολιπάσες καταστρέφουν τις μεμβράνες του κυττάρου ξενιστή για να εισβάλουν και να διακόψουν τις αμυντικές διαδικασίες του ξενιστή μέσα στο κύτταρο. Τοξίνες τύπου III, επίσης γνωστές ως A/B τοξίνες λόγω της δυαδικής δομής τους, διαταράσσουν την άμυνα των κυττάρων του ξενιστή για να επιτρέψουν τη διάδοση σε απομακρυσμένα όργανα. Το συστατικό B αυτών των τοξινών συνδέεται με την επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή, ενώ το συστατικό A έχει την ενζυματική δραστηριότητα να βλάπτει το κύτταρο. Αρκετές θανατηφόρες τοξίνες, όπως η τοξίνη Shiga, η τοξίνη χολέρας και η θανατηφόρα τοξίνη άνθρακα ανήκουν στην οικογένεια τοξινών Τύπου III.<sup>30</sup>

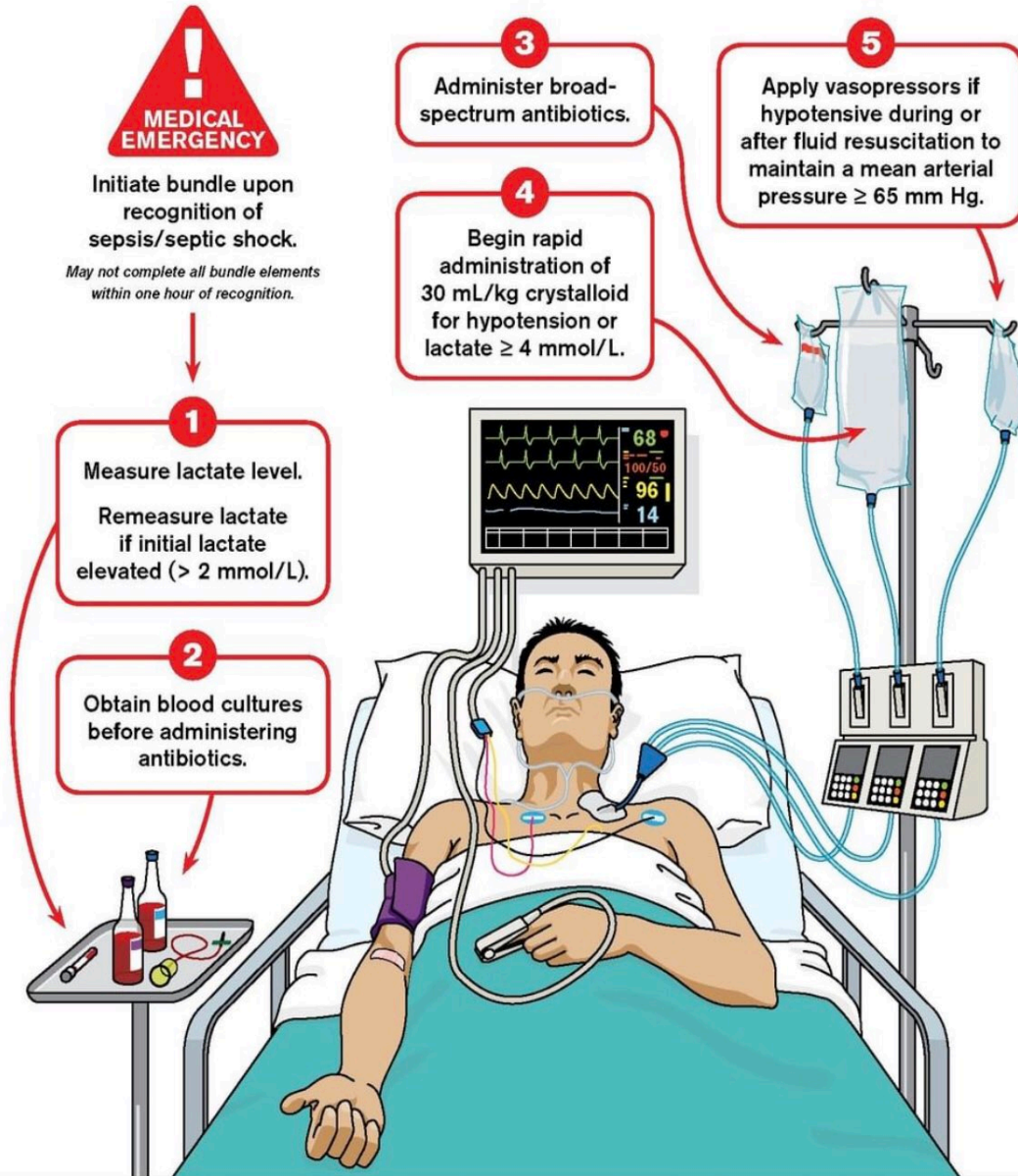
## 6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η σήψη και το σηπτικό σοκ είναι επείγοντα ιατρικά περιστατικά και συνιστάται άμεση έναρξη της θεραπείας και της ανάνηψης. Για ασθενείς με υποαιμάτωση που προκαλείται από σήψη ή σηπτικό σοκ, προτείνεται να χορηγούνται τουλάχιστον 30 mL/kg IV κρυσταλλοειδούς υγρού εντός των πρώτων 3 ωρών από την έναρξη της ανάνηψης. Για ενήλικες με σηψαιμία ή σηπτικό σοκ, προτείνεται χρήση δυναμικών μέτρων για την καθοδήγηση της αναζωογόνησης υγρών μόνο έναντι της φυσικής εξέτασης ή των στατικών παραμέτρων. Οι δυναμικές παράμετροι περιλαμβάνουν ανταπόκριση στη bolus χορήγηση υγρών, με τη χρήση του (Stroke Volume), του (SV Valiation), και του Pulse Pressure Variation) ή της ηχοκαρδιογραφίας. Για ενήλικες με σήψη ή σηπτικό σοκ, προτείνεται η καθοδήγηση της ανάνηψης με μείωση του γαλακτικού ορού σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος. Κατά τη διάρκεια της οξείας αναζωογόνησης, τα επίπεδα γαλακτικού ορού θα πρέπει να ερμηνεύονται λαμβάνοντας υπόψη το κλινικό πλαίσιο και άλλες αιτίες αυξημένου γαλακτικού οξέος. Είναι σημαντική η χρήση του χρόνου επαναπλήρωσης των τριχοειδών για την καθοδήγηση της ανάνηψης ως συμπλήρωμα σε άλλα μέτρα αιμάτωσης. Σε ασθενείς σε σηπτικό σοκ και αγγειοσυσπαστικά συνιστάται ένας αρχικός στόχος μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) 65 mm Hg έναντι υψηλότερων στόχων MAP. Ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ που χρειάζονται εισαγωγή στη ΜΕΘ, η εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ πρέπει να γίνεται εντός 6 ωρών. Συνιστάται η χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων αμέσως, ιδανικά εντός μίας ώρας από την αναγνώριση.<sup>16</sup>

# Hour-1 Bundle

## Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis Campaign



Bundle: [SurvivingSepsis.org/Bundle](http://SurvivingSepsis.org/Bundle)

Complete Guidelines: [SurvivingSepsis.org/Guidelines](http://SurvivingSepsis.org/Guidelines)

© 2019 the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. All Rights Reserved.

Society of Critical Care Medicine  
The Intensive Care Professionals

ESICM  
European Society of Intensive Care Medicine

Τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα και η γνώση των ποσοστών ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά μεταξύ των κυκλοφορούντων αιτιολογικών μικροοργανισμών είναι ζωτικής σημασίας για την επιλογή μιας αποτελεσματικής θεραπείας. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα επιτήρησης του EARS-Net αποκαλύπτουν ότι σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες, ειδικά σε αυτές της Νότιας Ευρώπης, τα ποσοστά του MRSA είναι ακόμα πάνω από το 25%. Το ποσοστό αντίστασης στη βανκομυκίνη μεταξύ των στελεχών *Enterococcus faecium* και *Enterococcus faecalis* που προκαλούν λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη έχει αυξηθεί στις μισές ευρωπαϊκές χώρες που αναφέρουν, και έτσι γίνεται αξιοσημείωτο. Η παραγωγή β-λακταμάσης εκτεταμένου φάσματος (ESBL) είναι ένας σημαντικός μηχανισμός αντοχής στα αντιβιοτικά που αναπτύχθηκε από πολυανθεκτικά (MDR) Gram-αρνητικά βακτήρια, για το *K. pneumoniae* και το *E. coli* η αντοχή στις φθοριοκινολόνες, τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και τις αμινογλυκοσίδες αυξήθηκε σημαντικά κατά την περίοδο 2012-2015. Αν και η αντοχή στις καρβαπενέμες έχει αναφερθεί όλο και περισσότερο, εξακολουθούν να αντιπροσωπεύουν αντιμικροβιακά τελευταίας γραμμής για τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια MDR, εκτός από τα *A. baumannii* και *P. aeruginosa*, έναντι των οποίων προτιμάται η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Η επαρκής διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας συνιστάται να είναι περίπου 7-10 ημέρες. Αυτό θα επιτρέψει την αποφυγή των δυσμενών συνεπειών της άσκοπα παρατεταμένης διάρκειας χορήγησης αντιμικροβιακών, όπως το αυξανόμενο φαινόμενο της αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ των παθογόνων και ο κίνδυνος παρενεργειών των φαρμάκων (π.χ. κολίτιδα *Clostridium difficile*).<sup>23</sup>



## 7. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Η προκαλσιτονίνη (PCT) είναι μια πρόδρομη ένωση 116 αμινοξέων της καλσιτονίνης που απελευθερώνεται από τα παρεγχυματικά κύτταρα ως απόκριση στις βακτηριακές τοξίνες. Τα φυσιολογικά επίπεδα PCT στον ορό είναι πάνω από 0,05 ng/mL σε υγιείς ενήλικες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης βακτηριακών λοιμώξεων καθώς σε αυτές τις καταστάσεις το επίπεδο PCT συνήθως αυξάνεται έως και 5000 φορές, αλλά δεν αυξάνεται σε ιογενείς ή μη λοιμώδεις φλεγμονές. Η σήψη και η συστηματική φλεγμονή μπορούν να αποκλειστούν εάν η συγκέντρωση της PCT στο πλάσμα είναι 0,2 ng/mL ενώ επίπεδα στο πλάσμα 0,5 ng/mL υποδηλώνουν σήψη. Η έκκριση PCT ξεκινά μέσα στις πρώτες 2-4 ώρες μετά την έναρξη της σήψης, τα μέγιστα επίπεδα επιτυγχάνονται στις 24-48 ώρες. Παρά το γεγονός ότι το φυσιολογικό επίπεδο PCT έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία, αυτός ο βιοδείκτης δεν μπορεί να αντικαταστήσει την κλινική αξιολόγηση, επομένως εάν οι γιατροί υποπτεύονται ότι οι ασθενείς έχουν σήψη αλλά τα επίπεδα PCT παραμένουν χαμηλά, οι ασθενείς θα πρέπει πάντα να λαμβάνουν θεραπεία για σήψη.<sup>32</sup>

Η C-Reactive Protein (CRP) είναι ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης που συντίθεται στο ήπαρ ως απόκριση σε μόλυνση ή/και φλεγμονή. Αυτός ο βιοδείκτης χρησιμοποιείται συνήθως στην κλινική πράξη για την ανίχνευση της παρουσίας φλεγμονωδών ή μολυσματικών διεργασιών, αλλά η ειδικότητά του για τη διάγνωση της σήψης είναι χαμηλή. Πράγματι, η σύνθεση της CRP μπορεί να ενισχυθεί σημαντικά από διάφορα ερεθίσματα διαφορετικά από τη σήψη (όπως τραύμα), επιπλέον οι τιμές της CRP δεν σχετίζονται επαρκώς με τη σοβαρότητα της διαδικασίας, επομένως οι ασθενείς με σοβαρή σήψη μπορεί να παρουσιάζουν μόνο μια μέτρια αύξηση του επιπέδου της CRP (περίπου 50–100 mg/L) που τελικά οδηγεί

σε ακατάλληλη θεραπεία. Τέλος, η CRP δεν θεωρείται ο ιδανικός δείκτης σήψης επειδή οι τιμές της CRP φτάνουν στα μέγιστα επίπεδα αργά και η πτώση τους απαιτεί αρκετές ημέρες θεραπείας, επομένως η CRP δεν είναι χρήσιμη για την πρόωρη διάγνωση σηπτικών ασθενών.<sup>33</sup>

Το γαλακτικό είναι ένας δείκτης περιορισμένης ιστικής αιμάτωσης ή μειωμένου οξειδωτικού μεταβολισμού. Τα υψηλά επίπεδα γαλακτικού ορού μπορεί να οφείλονται στις υποξικές καταστάσεις που σχετίζονται με ανωμαλίες της αιμάτωσης και είναι συχνά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Επομένως, ανεξάρτητα από την αιτία της αύξησής του, σημαντικά υψηλά επίπεδα γαλακτικού οξέος (>4 mmol/L) θα πρέπει πάντα να επανέρχονται στις φυσιολογικές στη θεραπεία ασθενών με σήψη.<sup>34</sup>

**Table 1**  
Biomarkers for diagnosis and prognosis of sepsis, identified by literature search, with select references

Biomarker	Commercially Available Assay	Biomarker Evaluated for Diagnostic Usefulness by Disease Category				Patient Population		Health Care Setting		Study Design			Select References and Comments
		Severe Sepsis	Septic Sepsis	Septic Shock	Prognostic Usefulness	Adult	Pediatric	Hospital ED (ICU)	Clinical, Observational	Clinical, Randomized-Controlled, Interventional	Experimental		
CRP	Yes	✓	✓	✓	(✓)	X	X	X	X	X	—	—	41-49
PCT	Yes	✓	✓	✓	(✓)	X	X	X	X	X	X	X	53,59-63,65-67,69 (meta-analyses)
IL-6, IL-8	Yes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	95-99
ADM	Yes <sup>a</sup>	(✓)	✓	✓	✓	✓	—	—	X	X	—	X	84,86-93
LBP	Yes <sup>a</sup>	✓	(✓)	(✓)	—	✓	—	—	X	X	—	—	77-81, higher in sepsis compared with no sepsis
PTX3	No	—	(✓)	(✓)	(✓)	✓	—	X	X	X	—	—	100,101, some predictive value for 28-d mortality
EAA	No	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	✓	—	—	X	X	—	X	102-104

✓, the test is useful; (✓), limited usefulness or insufficient data for evaluation; X, studies met specific patient care settings and study design characteristics as specified in the table; —, the studies had no usefulness or were not performed in this setting.

Abbreviations: ADM, adrenomedullin; CRP, C-reactive protein; EAA, endotoxin activity assay; IL, interleukin; LBP, lipopolysaccharide-binding protein; PCT, procalcitonin; PTX3, pentraxin 3.

Riedel S, Carroll K. *Clin Lab Med* 33: 413-437, 2013

Fan SL, et al. *Clin Chim Acta* 460: 203-210, 2016

Εικόνα 5

## 8. ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΗΨΗ

Είναι ευρέως αποδεδειγμένο ότι οι διαβητικοί έχουν αυξημένη τάση να αναπτύξουν λοιμώξεις σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα μεταξύ των ηλικιωμένων. Αυξημένη συχνότητα βακτηριαμίας, κίνδυνος πνευμονίας, φυματίωσης, μετεγχειρητικών λοιμώξεων του ουροποιητικού, δέρματος, μυκητιασικών και νοσοκομειακών λοιμώξεων, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΔ. Συγκεκριμένοι παράγοντες του ξενιστή που πιστεύεται ότι προδιαθέτουν στην ευαισθησία σε λοίμωξη, μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν σχετιζόμενη με την υπεργλυκαιμία έκπτωση των εγγενών και προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων, αγγειακή ανεπάρκεια, αισθητική περιφερική νευροπάθεια, αυτόνομη νευροπάθεια και αποικισμός δέρματος και βλεννογόνων με παθογόνα όπως το *S.aureus* και είδη *Candida*. Σ αυτά περιλαμβάνεται κατεσταλμένη χημειοταξία ουδετερόφιλων και προσκόλληση στο αγγειακό ενδοθήλιο, φαγοκυττάρωση και οψωνινοποίηση, μειωμένη ενδοκυτταρική βακτηριοκτόνο δράση και μειωμένη κυτταρική ανοσία. Η ανεξέλεγκτη και μη ρυθμισμένη φλεγμονώδης απόκριση, στο πλαίσιο μιας τεκμηριωμένης λοίμωξης, μπορεί να οδηγήσει σε σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια. Είναι πιθανό ότι η υπεργλυκαιμία κατά τη σήψη σε διαβητικούς ασθενείς αντιπροσωπεύει μια ευεργετική προσαρμοστική απόκριση στο στρες, που οφείλεται σε πολύ διαφορετική παθοφυσιολογική επίδραση από τους ασθενείς χωρίς ΣΔ, αλλά και ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη. Φαίνεται ότι η T2D συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ευνοώντας τον έλεγχο της φλεγμονής, ενώ αντίστοιχα φάρμακα που χρησιμοποιούνται θα μπορούσαν να αμβλύνουν τη συστηματική απόκριση. Οι αγωνιστές PPAR $\gamma$  έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τη μετανάστευση ουδετερόφιλων, η μετφορμίνη έχει αντιενδοτοξαιμικές και αγγειοδραστικές ιδιότητες και η χορήγηση ινσουλίνης έχει σημαντικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις.<sup>35</sup>

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ωσμωτικότητα του ορού παίζει σημαντικό ρόλο στην εξωκυτταρική και ενδοκυτταρική κατανομή του νερού και εξαρτάται κυρίως από τις συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , γλυκόζης και ουρίας. Η διαταραχή της ωσμωτικότητας συνδέεται στενά με ανισορροπίες των υγρών του σώματος, όπως αφυδάτωση και υπερνατριαιμία, οδηγώντας σε κλινικά δυσμενείς συνέπειες όπως αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών, αναπνευστικών και νεφρικών διαταραχών και θνησιμότητας. Η προγνωστική αξία της ωσμωτικότητας του πλάσματος έχει μελετηθεί σε αρκετούς συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών, όπως αυτοί με εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοκρανιακή αιμορραγία και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Παρά τη συνέπεια των αποτελεσμάτων που δείχνουν ότι η υπερωσμωτικότητα σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, αυτό το συμπέρασμα εξακολουθεί να μην ισχύει για ασθενείς με σηπτικό σοκ, κυρίως λόγω της ετερογένειας της σοβαρότητας και της ταξινόμησης της νόσου.<sup>36,37,38</sup>

Σύμφωνα με τον πιο πρόσφατο ορισμό, το σηπτικό σοκ ορίζεται ως ένα υποσύνολο της σήψης στο οποίο οι υποκείμενες κυκλοφορικές, κυτταρικές και μεταβολικές ανωμαλίες είναι αρκετά βαθιές ώστε να αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας. Στο σηπτικό σοκ, η απόκριση του σώματος στη μόλυνση μπορεί να οδηγήσει σε απορυθμισμένη ανοσολογική απόκριση, οδηγώντας σε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης και επακόλουθη ανεπάρκεια οργάνων. Η έγκαιρη ανίχνευση της σήψης και η ταχεία έναρξη της κατάλληλης θεραπείας είναι απαραίτητα για τη βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης.<sup>1</sup>

Παράγοντες κινδύνου για σηπτικό σοκ περιλαμβάνουν το διαβήτη, τη νεφρική ανεπάρκεια, τον καρκίνο, την ηπατική ανεπάρκεια, τις παθήσεις

του ουρογεννητικού συστήματος, του χοληφόρου συστήματος ή του εντερικού συστήματος, τις ασθένειες που εξασθενούν το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως το AIDS, τους καθετήρες που μένουν, την μακροχρόνια χρήση των αντιβιοτικών, μια πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή μια ιατρική διαδικασία, όπως και η πρόσφατη ή η τρέχουσα χρήση στεροειδών φαρμάκων κ.λπ.<sup>39</sup>

Σ' αυτή την αναδρομική μελέτη σκοπεύουμε να προσδιορίσουμε το φάσμα των οσμωτικών αλλαγών μεταξύ ασθενών με σηπτικό σοκ που εισήχθησαν στο νοσοκομείο μας. Ο στόχος είναι να αξιολογηθεί το προγνωστικό δυναμικό της αλλαγής στην ωσμωτικότητα του πλάσματος, όπως προκύπτει από απλές βιοχημικές μετρήσεις (επίπεδα γλυκόζης, ουρίας αίματος και νατρίου) για τον προσδιορισμό της κλινικής έκβασης. Υπολογίσαμε τη μεταβολή της ωσμωτικότητας του πλάσματος μετρώντας την  $OsmO_0$ -ωσμωτικότητα σε χρόνο μηδέν (χρησιμοποιώντας τις αρχικές τιμές  $Na^+$ , γλυκόζης και ουρίας ορού που μετρήθηκαν στην αρχή της διάγνωσης του σηπτικού σοκ) και την  $OsmO_{max}$ -ωσμωτικότητα σε τελευταίο χρόνο (υπολογισμένη χρησιμοποιώντας τις τελευταίες τιμές  $Na^+$  ορού, γλυκόζης και ουρίας που μετρήθηκαν κατά την εντατική θεραπεία του σηπτικού σοκ-πριν την ένταξη σε μονάδα εντατικής θεραπείας αν απαιτούνταν).

Επιχειρήσαμε επίσης να επικυρώσουμε τον ρόλο της ωσμωτικότητας του πλάσματος μέσω μελετών συσχέτισης με το e-GFR ως δείκτη της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και ως ένα απλό εργαλείο καθοδήγησης για τη διαχείριση.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

Πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική μελέτη από τον Ιανουάριο του 2020 έως τον Δεκέμβριο του 2022 στο Γενικό Νοσοκομείο Ευαγγελισμός στην Αθήνα, Ελλάδα. Καταγράψαμε 77 ασθενείς με σηπτικό σοκ, 31 από τους οποίους είχαν ΣΔ2. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική και Δεοντολογική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Ευαγγελισμός.

Κριτήρια ένταξης: Ασθενείς με κριτήρια σηπτικής καταπληξίας. Οι ασθενείς με σηπτικό σοκ μπορούν να αναγνωριστούν κλινικά από την ανάγκη αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων για τη διατήρηση μέσης αρτηριακής πίεσης 65 mmHg ή μεγαλύτερη και επίπεδο γαλακτικού ορού μεγαλύτερο από 2 mmol/L (>18 mg/dL) σε έδαφος απουσίας υποογκαιμίας. Αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με ποσοστά νοσοκομειακής θνησιμότητας μεγαλύτερα από 40%.

Κριτήρια αποκλεισμού: Ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, ασθενείς σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ασθενείς κάτω των 18 ετών και έγκυες ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα εισαγωγής 77 ασθενών εξήχθησαν από τα ιατρικά αρχεία περιστατικών, τα οποία περιλάμβαναν 31 διαβητικούς ασθενείς. Ασθενείς με τεκμηριωμένο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη πριν από την εισαγωγή συμπεριλήφθηκαν στην υποομάδα των διαβητικών.

Σημειώθηκαν τα δεδομένα δημογραφικών (ηλικία, φύλο) και βιοχημικών παραμέτρων (σάκχαρο αίματος, ουρία, κρεατινίνη, μετρούμενο νάτριο). Η υπολογισμένη ολική ωσμωτικότητα προέρχεται από τον τύπο Worthley: Οσμωτικότητα πλάσματος =  $2 [Na^+] + \text{γλυκόζη (mg/dL)}/18 + \text{BUN (mg/dL)}/2,8$ . <sup>40</sup>Όλες αυτές οι παράμετροι συσχετίστηκαν με τη θνησιμότητα. Η προγνωστική τους αξία αναλύθηκε ως απλά, οικονομικά και αποδοτικά εργαλεία για τον προσδιορισμό της έκβασης όλων των ασθενών με σηπτικό σοκ καθώς και του υποσυνόλου των διαβητικών ασθενών.



### 3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, για τις ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η μέση τιμή και η διάμεσος, ως περιγραφικά στατιστικά μέτρα θέσης, και η τυπική απόκλιση (τ.α.), το 25ο και το 75ο εκατοστημόριο της κατανομής, ως περιγραφικά στατιστικά μέτρα διασποράς. Για την περιγραφή της κατανομής των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι συχνότητες ( $\nu$ ) καθώς και τα αντίστοιχα ποσοστά (%).

Για τη διερεύνηση της μεταβολής της ωσμωτικότητας στο σύνολο του δείγματος εφαρμόστηκε η δοκιμασία t-test κατά ζεύγη ενώ για την αξιολόγηση της μεταβολής της ωσμωτικότητας σε άτομα με ή χωρίς διαβήτη εφαρμόστηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon κατά ζεύγη. Η επιλογή για τη χρήση παραμετρικής ή μη παραμετρικής δοκιμασίας βασίστηκε στο αν πληρούνται ή όχι οι προϋποθέσεις εφαρμογής της παραμετρικής διαδικασίας. Συγκεκριμένα, ελέγχθηκε αν οι διαφορές των μετρήσεων των  $OSMO_0$  (mmol/L) και  $OSMO_{max}$  (mmol/L) ακολουθούν την κανονική κατανομή στο σύνολο του δείγματος χρησιμοποιώντας τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov ενώ ο αντίστοιχος έλεγχος κανονικότητας που

χρησιμοποιήθηκε στις δύο ομάδες που αφορούσαν άτομα με ή χωρίς διαβήτη, ήταν ο έλεγχος Shapiro-Wilk καθώς τα αντίστοιχα μεγέθη δείγματος σε κάθε ομάδα ήταν κάτω από 50 άτομα.

Για τη διερεύνηση της σχέσης της μεταβολής της ωσμωτικότητας και της θνητότητας, αρχικά υπολογίστηκε η διαφορά των μετρήσεων των  $OSMO_0$  (mmol/L) και  $OSMO_{max}$  (mmol/L). Εφαρμόστηκε η παραμετρική στατιστική δοκιμασία student t-test ή η μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon (Mann-Whitney) ώστε να διερευνηθεί αν η παρατηρούμενη μεταβολή διαφέρει

μεταξύ αυτών που απεβίωσαν και αυτών που ανένηψαν στο σύνολο του δείγματος και στα άτομα με ή χωρίς διαβήτη. Η επιλογή για τη χρήση παραμετρικής ή μη παραμετρικής δοκιμασίας βασίστηκε στο αν πληρούνται ή όχι οι προϋποθέσεις εφαρμογής της παραμετρικής διαδικασίας, εφαρμόζοντας τους αντίστοιχους ελέγχους κανονικότητας των διαφορών των μετρήσεων των  $OSMO_0$  (mmol/L) και  $OSMO_{max}$  (mmol/L) που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Για τη διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης της παραμέτρου  $OSMO_{max}$  (mmol/L) και eGFR (ml/min) εκτιμήθηκε ο παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης Pearson. Η επιλογή της χρήσης παραμετρικού συντελεστή συσχέτισης έγινε κατόπιν ελέγχου κανονικότητας των υπό μελέτη παραμέτρων με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov, καθώς το συνολικό μέγεθος δείγματος στην ήταν πάνω από 50 ( $n=77$  άτομα).

Η στατιστική ανάλυση έγινε σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο STATA 13.0.

Το συνολικό δείγμα της μελέτης ήταν 77 ασθενείς, 31 εκ των οποίων είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) (40,26%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 79 έτη (τυπική απόκλιση (τ.α.) = 12,78 έτη) ενώ το 45,45% ήταν άνδρες (Πίνακας 1). Η κατανομή της ηλικίας στα άτομα με και χωρίς ΣΔ2 ήταν παρόμοια (78,83 έτη (τ.α = 12,62 έτη) και 79,04 έτη (13,02 έτη) αντίστοιχα), ενώ παρατηρήθηκε λίγο μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών στα άτομα με ΣΔ2 (51,61%) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς διαβήτη (41,30%) (Πίνακας 1). Η μέση διαφορά ωσμωτικότητας στο σύνολο των ασθενών ήταν 3,13 mmol/L (τ.α =25,77 mmol/L), ενώ οι αντίστοιχες μεταβολές στα άτομα με και χωρίς ΣΔ2 ήταν 1,52 mmol/L (τ.α =28,17 mmol/L) και 4,22 mmol/L (τ.α =24,28 mmol/L) , αντίστοιχα (Πίνακας 1). Τέλος, στο σύνολο των ασθενών η μέση τιμή eGFR ήταν 50,15 ml/min (τ.α= 37,02 ml/min), ενώ μεγαλύτερη μέση τιμή παρατηρήθηκε στους ασθενείς με διαβήτη (52,73 ml/min, τ.α= 40,48 ml/min) (Πίνακας 1).

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των ελέγχων διαφοροποίησης της μεταβολής της ωσμωτικότητας. Στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς με ΣΔ2 δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της ωσμωτικότητας ( $p$ -value=0.289,  $p$ -value=0.563, αντίστοιχα). Αντίθετα, οριακά στατιστικά σημαντική μεταβολή της ωσμωτικότητας παρατηρήθηκε στα άτομα χωρίς διαβήτη ( $p$ -value=0,049), με την  $OSMO_{max}$  να είναι κατά μέσο όρο κατά 4,22 mmol/L μεγαλύτερη από την  $OSMO_0$ .

Όσον αφορά την σχέση της μεταβολής της ωσμωτικότητας και της θνητότητας, και πάλι παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της μεταβολής της ωσμωτικότητας μεταξύ όσων ανένηψαν και όσων απεβίωσαν στους ασθενείς χωρίς ΣΔ2 ( $p$ -value=0,038, Πίνακας 3) με τα άτομα που απεβίωσαν να παρουσιάζουν μεγαλύτερη  $OSMO_{max}$  κατά 7,94 mmol/L κατά μέσο όρο από την  $OSMO_0$ , ενώ αντίθετα όσοι ασθενείς ανένηψαν παρουσιάζουν μικρότερη  $OSMO_{max}$  κατά 7,63 mmol/L κατά μέσο όρο από την  $OSMO_0$  (Πίνακας 3). Τέλος, στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της μέγιστης ωσμωτικότητας και του eGFR (Συντελεστής συσχέτισης Pearson=-0,30,  $p$ -value=0,008) (Πίνακας 4).

**Πίνακας 1. Περιγραφικά στατιστικά μέτρα δημογραφικών μεταβλητών και κλινικών μετρήσεων στο σύνολο των ασθενών.**

Ποσοτικές Μεταβλητές	Ομάδα παρακολούθησης	Μέση Τιμή	T.A	Ελάχιστη τιμή	25° εκ.	Διάμεση τιμή	75° εκ.	Μέγιστη τιμή
Ηλικία (έτη)	<b>Σύνολο (N=77)</b>	78,96	12,78	37	71	83,5	88	99
	Άτομα χωρίς διαβήτη (N=46)	79,04	13,02	46	73	81,50	88	99
	Άτομα με διαβήτη (N=31)	78,83	12,62	37	70	84	87	98
OSMO <sub>0</sub> (mmol/L)	<b>Σύνολο (N=77)</b>	324,05	35,76	262	300	320	338	430
	Άτομα χωρίς διαβήτη (N=46)	322,39	33,43	262	305	321	335	424
	Άτομα με διαβήτη (N=31)	326,52	39,42	276	293	319	346	430
OSMO <sub>max</sub> (mmol/L)	<b>Σύνολο (N=77)</b>	327,18	30,59	276	303	324	348	434
	Άτομα χωρίς διαβήτη (N=46)	326,61	29,45	276	309	324	340	434
	Άτομα με διαβήτη (N=31)	328,03	32,69	285	303	320	356	394
eGFR (ml/min)	<b>Σύνολο (N=77)</b>	50,15	37,02	7,10	25,60	40,20	63,90	207
	Άτομα χωρίς διαβήτη (N=46)	48,42	34,85	7,30	25,60	40,35	63,90	207
	Άτομα με διαβήτη (N=31)	52,73	40,48	7,10	22,50	40,20	67,60	160
Διαφορά OSMO <sub>max</sub> - OSMO <sub>0</sub>	<b>Σύνολο (N=77)</b>	3,13	25,77	-74	-5	4	18	71
	Άτομα χωρίς διαβήτη (N=46)	4,22	24,28	-60	-4	5	20	71
	Άτομα με διαβήτη (N=31)	1,52	28,17	-74	-12	4	17	71

Ποιοτικές μεταβλητές	Ομάδα παρακολούθησης	N (%)
Φύλο- Άνδρες	<b>Σύνολο (N=77)</b>	35 (45,45)
	Άτομα χωρίς διαβήτη (N=46)	19 (41,30)
	Άτομα με διαβήτη (N=31)	16 (51,61)
Διαβήτης- Ναι	<b>Σύνολο (N=77)</b>	31 (40,26)
	Άτομα χωρίς διαβήτη (N=46)	0 (0%)
	Άτομα με διαβήτη (N=31)	31 (100%)
Θάνατος- Ναι	<b>Σύνολο (N=77)</b>	61 (79,22)
	Άτομα χωρίς διαβήτη (N=46)	35 (76,09)
	Άτομα με διαβήτη (N=31)	26 (83,87)

**Πίνακας 2. Αποτελέσματα διερεύνησης της μεταβολής της ωσμωτικότητας στο σύνολο των ασθενών, καθώς και στους ασθενείς με και χωρίς διαβήτη**

	OSMO <sub>0</sub> (mmol/L)	OSMO <sub>max</sub> (mmol/L)	P value
Μέση Τιμή (Τ.Α)			
Σύνολο Δείγματος	324,05 (35,76)	327,18 (30,59)	0,289 <sup>1</sup>
Άτομα χωρίς διαβήτη	322,40 (4,93)	326,61 (4,342)	0,049 <sup>2</sup>
Άτομα με διαβήτη	326,52 (7,08)	328,03 (5,87)	0,563 <sup>2</sup>

Τ.Α: Τυπική Απόκλιση, <sup>1</sup>P value από t-test κατά ζεύγη, <sup>2</sup>P value από Wilcoxon signed-rank test

**Πίνακας 3. Αποτελέσματα διερεύνησης της σχέσης της μεταβολής της ωσμωτικότητας με τη θνητότητα στο σύνολο των ασθενών, καθώς και στους ασθενείς με και χωρίς διαβήτη**

	Διαφορά OSMO <sub>max</sub> - OSMO <sub>0</sub>		P value
	Θάνατος	Ανάνηψη	
	Μέση Τιμή (Τ.Α)		
Σύνολο Δείγματος	5,20 (3,28)	-4,75 (6,43)	0,145 <sup>1</sup>
Άτομα χωρίς διαβήτη	7,94 (3,84)	-7,63 (7,95)	0,038 <sup>1</sup>
Άτομα με διαβήτη	1,5 (5,70)	1,6 (11,57)	0,994 <sup>2</sup>

Τ.Α: Τυπική Απόκλιση, <sup>1</sup>P value από Wilcoxon (Mann-Whitney) Rank Sum Test, <sup>2</sup>P value από Student t-test

**Πίνακας 4. Αποτελέσματα συσχέτισης μέγιστης ωσμωτικότητας και eGFR**

Μεταβλητές	Pearson ρ	P value
OSMO <sub>max</sub> (mmol/L) - eGFR (ml/min)	-0,3002	0,008

**Πίνακας Π1.** Αποτελέσματα ελέγχου κανονικότητας των μετρήσεων στο σύνολο του δείγματος και ξεχωριστά ανά ομάδα

<b>Μεταβλητή</b>	<b>P-value</b>
<b>Σύνολο Δείγματος (n=77)</b>	
OSMO <sub>0</sub> (mmol/L)	0,115 <sup>1</sup>
OSMO <sub>max</sub> (mmol/L)	0,560 <sup>1</sup>
Διαφορά OSMO <sub>max</sub> - OSMO <sub>0</sub>	0,047 <sup>1</sup>
eGFR (ml/min)	0,062 <sup>1</sup>
<b>Άτομα χωρίς διαβήτη (n=46)</b>	
OSMO <sub>0</sub> (mmol/L)	0,019 <sup>2</sup>
OSMO <sub>max</sub> (mmol/L)	0,024 <sup>2</sup>
Διαφορά OSMO <sub>max</sub> - OSMO <sub>0</sub>	<0,001 <sup>2</sup>
eGFR (ml/min)	0,003 <sup>2</sup>
<b>Άτομα με διαβήτη (n=31)</b>	
OSMO <sub>0</sub> (mmol/L)	0,035 <sup>2</sup>
OSMO <sub>max</sub> (mmol/L)	0,083 <sup>2</sup>
Διαφορά OSMO <sub>max</sub> - OSMO <sub>0</sub>	0,350 <sup>2</sup>
eGFR (ml/min)	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>P-value από έλεγχο Kolmogorov-Smirnov, <sup>2</sup>P-value από έλεγχο Shapiro-Wilk

**Πίνακας Π2.** Αποτελέσματα ελέγχου κανονικότητας των μετρήσεων στο σύνολο του δείγματος και ξεχωριστά ανά ομάδα

<b>Διαφορά OSMO<sub>max</sub> - OSMO<sub>0</sub></b>	<b>P-value<sup>1</sup></b>
<b>Σύνολο δείγματος (θάνατος)</b>	
ναι	0,004
όχι	0,096
<b>Άτομα χωρίς διαβήτη (θάνατος)</b>	
ναι	0,029
όχι	0,007
<b>Άτομα με διαβήτη (θάνατος)</b>	
ναι	0,275
όχι	0,946

<sup>1</sup>P-value από έλεγχο Shapiro-Wilk

#### 4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αν και πολλές προηγούμενες μελέτες έχουν μελετήσει τη συσχέτιση μεταξύ οσμωτικότητας ορού και θνησιμότητας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ασθενείς με επείγουσα ιατρική περίθαλψη και ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοκρανιακή αιμορραγία και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μόνο λίγες μελέτες έχουν εντοπίσει τη σχέση μεταξύ της οσμωτικότητας ορού και της θνησιμότητας των σηπτικών ασθενών. Στην παρούσα μελέτη, φάνηκε ότι οι αλλαγές στην οσμωτικότητα του ορού συσχετίστηκαν με θνησιμότητα, ειδικά σε ασθενείς με σηπτικό σοκ χωρίς ΣΔ2.

Το υποσύνολο του διαβήτη αναλύθηκε χωριστά καθώς είναι ευάλωτο τόσο σε οσμωτικές αλλαγές όσο και σε σηπτικό σοκ. Έγινε μελέτη συσχέτισης μεταξύ του eGFR και της ωσμωτικότητας προκειμένου να επικυρωθεί ως παθοφυσιολογικός δείκτης και ως καθοδηγητικό εργαλείο για τη διαχείριση του σηπτικού σοκ.

Η ωσμωτικότητα είναι ένα μέτρο της συγκέντρωσης των διαλυμένων ουσιών στο αίμα και αντανακλά την ισορροπία υγρών του σώματος. Οι αλλαγές στην ωσμωτικότητα μπορεί να υποδηλώνουν ανισορροπίες ή τη σοβαρότητα μιας υποκείμενης παθολογικής κατάστασης. Η ισορροπία υγρών του σώματος είναι ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς με σηπτικό σοκ. Η ωσμωτικότητα του ορού παίζει σημαντικό ρόλο στην κατανομή της ενδοκυτταρικής και εξωκυτταρικής κατανομής υγρών.<sup>41</sup> Το φυσιολογικό εύρος ωσμωτικότητας ορού ήταν 285–300 mmol/L. Η υψηλή ωσμωτικότητα ορού ορίστηκε ως ωσμωτικότητα ορού >300 mmol/L και η χαμηλή ωσμωτικότητα ορού ορίστηκε ως ωσμωτικότητα ορού <285 mmol/L. Στη μελέτη μας, η μέση τιμή των osmo0 και osmomax σε ασθενείς με σηπτικό σοκ ήταν >300.<sup>42</sup>



Για τους ασθενείς με σηπτικό σοκ, η αιμοδυναμική αστάθεια αναγνωρίζεται ευρέως ως παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα και έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές προσεγγίσεις για την ανίχνευση και την αναστροφή αυτής της αστάθειας. Η αρτηριακή πίεση, η ΜΑΠ και η συγκέντρωση γαλακτικού είναι τρεις σημαντικοί παράγοντες που υποδεικνύουν την ισορροπία υγρών ή την αιμάτωση των ιστών στο σώμα. Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε αυτές τις παραμέτρους. Επιπλέον, συστήματα κλινικής βαθμολογίας, όπως SOFA score, SAPS score και APACHE score, έχουν μελετηθεί στη διάγνωση ή την πρόγνωση των σηπτικών ασθενών. Τα συστήματα βαθμολογίας επικεντρώνονται στην αξιολόγηση της συνολικής κατάστασης των οργάνων για τους ασθενείς και η αξιολόγηση της δυναμικής ισορροπίας υγρών είναι μόνο ένα κλάσμα αυτών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μεροληψία χρησιμοποιώντας αυτά τα συστήματα βαθμολογίας για να αντικατοπτριστεί η αστάθεια των υγρών. Επομένως, είναι σημαντικό να βρεθεί μια παράμετρος που να δείχνει την ισορροπία υγρών και να προβλέπει την τελική έκβαση για ασθενείς με σηπτικό σοκ.<sup>43</sup> Η οσμωτικότητα του ορού θα μπορούσε απλώς να αντανakλά σημαντική δυσλειτουργία οργάνων ή διαταραχή των συνολικών ομοιοστατικών μηχανισμών

για το NaCl, τη γλυκόζη και ειδικότερα την ουρία. Επίσης, είναι μια πολύ εύκολη βαθμολογία και βασίζεται στα δεδομένα που είναι γενικά διαθέσιμα για τις περισσότερες εισαγωγές στα νοσοκομεία.<sup>44</sup>

Η υπερωσμωτικότητα θα μπορούσε να οδηγήσει σε κινητοποίηση υγρών από τα αγγεία φλεβικής χωρητικότητας στον κυκλοφορικό όγκο, επιδεινώνοντας έτσι την υποξία των οργάνων ή των ιστών. Επιπλέον, η υπερωσμωτικότητα συνοδεύεται πάντα από υπερνατρίαμια ή υπεργλυκαιμία, που έχουν αναφερθεί ως ξεχωριστοί παράγοντες κινδύνου για καρδιακή θνησιμότητα.<sup>45,46,47</sup> Μια προηγούμενη μελέτη ανέφερε ότι η υποωσμωτικότητα κατά την εισαγωγή συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με αυξημένη θνησιμότητα σε βαρέως πάσχοντες και ασθενείς έκτακτης

ανάγκης. Ωστόσο, ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο η υποωσμωτικότητα αυξάνει τη θνησιμότητα παραμένει άγνωστος.<sup>48,49</sup>

Οι Holtfreter et al αποκάλυψαν ότι η «ωσμωτικότητα ορού» προβλέπει τη θνησιμότητα στις «ΜΕΘ» (AUC=0,732) και αποκάλυψαν μια σχέση «σχήματος S» μεταξύ τους.<sup>50</sup> Οι Shen et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υπερωσμωτικότητα έχει σχέση σχήματος «U» με τη θνησιμότητα.<sup>44</sup> Οι Nicholson et al αναφέρουν ότι τόσο η υπολογιζόμενη υποωσμωτικότητα όσο και η υπερωσμωτικότητα κατά την εισαγωγή σχετίζονταν με υψηλότερη θνησιμότητα.<sup>51</sup>

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης παρέχουν στοιχεία ότι η αλλαγή στην ωσμωτικότητα στο σύνολο των ασθενών με σηπτικό σοκ και ξεχωριστά στους ασθενείς με σηπτικό σοκ και διαβήτη τύπου 2 δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας. Ωστόσο, όταν αυτή η μεταβλητή μελετήθηκε σε σηπτικούς ασθενείς χωρίς διαβήτη, φάνηκε ότι η αλλαγή στην ωσμωτικότητα σχετίζεται με τη θνησιμότητα των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που ανάρρωσαν είχαν χαμηλότερο *osmoma*x από τους ασθενείς που πέθαναν, οι οποίοι είχαν υψηλότερο *osmoma*x. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή δεν είναι μια συγκριτική μελέτη μεταξύ ατόμων με και χωρίς διαβήτη. Μόνο εκείνοι οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιδιαβητικά φάρμακα συμπεριλήφθηκαν στην υποομάδα των διαβητικών. Ορισμένοι περιορισμοί, όπως η μη διαθεσιμότητα της *hba1c* λόγω περιορισμών πόρων, η υπεργλυκαιμία που σχετίζεται με σηπτικό σοκ λόγω θεραπείας με στεροειδή, η πιθανή ιική επίθεση στα βήτα κύτταρα μπορεί να εξηγήσουν την υπεργλυκαιμία στο συνολικό δείγμα.<sup>52</sup>

Αν και σε ολόκληρο το δείγμα το αποτέλεσμα της αλλαγής της ωσμωτικότητας ως προγνωστικού παράγοντα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, παρατηρούμε ότι όσοι απεβίωσαν εμφάνισαν αύξηση της ωσμωτικότητας ενώ αυτοί που ανένηψαν παρουσίασαν μείωση σε αυτή τη μεταβλητή. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με σηπτικό σοκ χωρίς διαβήτη, με το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό.

Ένα εντυπωσιακό εύρημα της μελέτης μας είναι ότι η υπολογιζόμενη μέγιστη ωσμωτικότητα πλάσματος συσχετίζεται αρνητικά με το eGFR στο πλαίσιο του σηπτικού σοκ, υποδεικνύοντας μια σχέση μεταξύ διαταραγμένου μεταβολικού και ωσμωτικού περιβάλλοντος και διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας. Η σχετιζόμενη υπέρταση, η υποξαιμία και η διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας μπορούν να επιδεινώσουν αυτήν την κρίσιμη κατάσταση. Η κατανόηση και η έγκαιρη αναγνώριση αυτής της παθοφυσιολογίας βοηθά στην πρώιμη καθιέρωση της κατάλληλης στρατηγικής διαχείρισης υγρών για την αντιμετώπιση της υπερωσμωτικότητας.<sup>53,54,55</sup>

Τα δυνατά σημεία της μελέτης μας περιλαμβάνουν την καλά τυποποιημένη συλλογή δεδομένων και τη σχετικά ομοιογενή φύση του πληθυσμού της μελέτης, που κατοικεί σε διακριτές γεωγραφικές τοποθεσίες, συμπεριλαμβανομένων των αγροτικών και αστικών περιοχών της Αθήνας, καθώς και πληθυσμών μεταναστών. Τα ευρήματα της μελέτης μας περιορίζονται από το μικρό μέγεθος του δείγματος. Επιπλέον, στις ομάδες ασθενών μας, υπήρχαν περισσότεροι ασθενείς με σηπτικό σοκ χωρίς ΣΔ2 σε σχέση με ασθενείς με ΣΔ2. Επιπλέον, η ωσμωτικότητα υπολογίστηκε στην παρούσα μελέτη αντί να μετρηθεί απευθείας, γεγονός που θα μπορούσε να προκαλέσει απόκλιση από τις πραγματικές τιμές ωσμωτικότητας παρά την προσεκτική εξέταση της βέλτιστης εξίσωσης.

Τέλος, λόγω της φύσης της αναδρομικής μελέτης, η συσχέτιση μεταξύ της ωσμωτικότητας και της θνησιμότητας δεν μπορεί να αποδειχθεί, αλλά

παρείχε επίσης απαραίτητες αποδείξεις για περαιτέρω έρευνα για τη δημιουργία οριστικής αιτιώδους συνάφειας.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας δεν υποστηρίζουν το γεγονός ότι η ωσμωτικότητα του πλάσματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστική αξία σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Ωστόσο, η αλλαγή στην ωσμωτικότητα αποδείχθηκε ότι παίζει ρόλο στην κλινική έκβαση των ασθενών με σηπτικό σοκ, επειδή η αύξηση της εξωκυτταρικής ωσμωτικότητας βλάπτει τα κύτταρα προάγοντας την απέκκριση νερού, προκαλώντας συρρίκνωση και επηρεάζοντας τον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό και την αφυδάτωση, τα οποία συμβάλλουν στην εμφάνιση και την εξέλιξη τοπικών και συστηματικών διαταραχών. Επιπλέον, η υπερωσμωτικότητα του πλάσματος μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία με διάφορους τρόπους. Παραδείγματος χάριν, η αυξημένη έκκριση αγγειοτενσίνης μπορεί να συμβάλει στην επιδείνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Επιπλέον, η υπερωσμωτικότητα μπορεί να ενεργοποιήσει διάφορες οδούς, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της οδού της αναγωγής της αλδόζης, με αποτέλεσμα τοπικό οξειδωτικό στρες και αυξημένη ίνωση. Τέλος, η υπερωσμωτικότητα μπορεί να επηρεάσει την ανακατανομή του υγρού, όπως την κινητοποίηση του υγρού από τα αγγεία φλεβικής χωρητικότητας σε επαρκή κυκλοφορικό όγκο, αυξάνοντας τον όγκο του καρδιακού προφόρτιου και οδηγώντας σε κακή έκβαση.<sup>56,57,58,59,60,61</sup>

Είναι απαραίτητο να εστιάσουμε στις αλλαγές στην ωσμωτικότητα του πλάσματος σε ασθενείς με κρίσιμη κατάσταση και ιδιαίτερα σε ασθενείς με σηπτικό σοκ και επειδή δεν υπάρχουν ακόμα πολλές μελέτες, όπως αυτή. Θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες με διαχρονικά δεδομένα για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματά μας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σηπτικό σοκ είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.<sup>62</sup> Ενώ έχουν αναγνωριστεί πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με σηπτικό σοκ, η επίδραση της ωσμωτικότητας ορού ως δείκτης πρόβλεψης της έκβασης μεταξύ ασθενών με σηπτικό σοκ δεν έχει μελετηθεί.<sup>63,64</sup> Η εμφάνιση σήψης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχει γίνει πιο συχνή, καθώς ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη έχει αυξηθεί δραματικά παγκοσμίως. Αυτή η έρευνα στοχεύει να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ της ωσμωτικότητας ορού και της θνησιμότητας σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Εξετάσαμε 77 ασθενείς με σηπτικό σοκ, 31 από τους οποίους είχαν διαβήτη τύπου 2 (40,26%) από τον Ιανουάριο του 2020 έως τον Δεκέμβριο του 2022. Η μέση διαφορά ωσμωτικότητας σε όλους τους ασθενείς ήταν 3,13 mmol/L (τ.α= 25,77 mmol/L), ενώ οι αντίστοιχες αλλαγές σε άτομα με και χωρίς ΣΔ2 ήταν 1,52 mmol/L (τ.α= 28,17 mmol/L) και 4,22 mmol/L ( τ.α =24,28 mmol/L), αντίστοιχα. Σε όλους τους ασθενείς η μέση τιμή eGFR ήταν 50,15 ml/min (τ.α = 37,02 ml/min), ενώ υψηλότερη μέση τιμή παρατηρήθηκε σε ασθενείς με διαβήτη (52,73 ml/min, τ.α= 40,48 ml/min). Σε όλους τους ασθενείς και σε ασθενείς με ΣΔ2, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στην ωσμωτικότητα (p-value=0,289, p-value=0,563, αντίστοιχα). Αντίθετα, οριακά στατιστικά σημαντική αλλαγή στην ωσμωτικότητα παρατηρήθηκε σε μη διαβητικά άτομα (p-value=0,049), με το OSMOmax να είναι κατά μέσο όρο 4,22 mmol/L

μεγαλύτερο από το OSMO0. Όσον αφορά τη σχέση αλλαγής ωσμωτικότητας και θνησιμότητας, παρατηρήθηκε και πάλι μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταβολής της ωσμωτικότητας μεταξύ αυτών που ανάρρωσαν και εκείνων που πέθαναν στους ασθενείς χωρίς ΣΔ2 (p-value=0,038) με αυτούς που πέθαναν εμφανίζοντας μεγαλύτερη OSMOmax κατά 7,94 mmol/ L κατά μέσο όρο από το OSMO0, ενώ αντίθετα όσοι ασθενείς ανάρρωσαν εμφανίζουν χαμηλότερο OSMOmax κατά 7,63 mmol/L κατά μέσο όρο από το OSMO0. Τέλος, παρατηρήθηκε στατιστικά

σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης ωσμωτικότητας και του eGFR (συντελεστής συσχέτισης Pearson=-0,30, p-value=0,008).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, De Giorgio R. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023 Apr 28;12(9):3188.
3. Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic Liver Failure. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Dec;18(12):61.
4. C Fleischmann, A Scherag, NK Adhikari, CS Hartog, T Tsaganos, P Schlatmann, DC Angus, K Reinhart. Global burden of sepsis: a systematic review, *USA Critical Care* 2015
5. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019 Mar
6. Abdalsamih M. Taeb, MD; Michael H. Hooper, MD, MSc; and Paul E. Marik, MD, FCCM, FCCP Sepsis: current definition, pathophysiology, diagnosis and management, *Aspen*, 2017 Mar.
7. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 Jun;45(3):129-138.
8. Angus DC, Seymour CW, Coopersmith CM, Deutschman CS, Klompas M, Levy MM, et al. A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria. *Crit Care Med*. 2016
9. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic

- Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
10. Tallgren M, Bäcklund M, Hynninen M. Accuracy of sequential organ failure assessment (SOFA) scoring in clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(1):39–45. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01825
  11. Academy of Medical Royal Colleges . *A code of practice for the diagnosis and confirmation of death*. 2010.
  12. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019 Nov 27;23(1):374. doi: 10.1186/s13054-019-2663-7.
  13. Sendagire C, Lipnick MS, Kizito S, Kruisselbrink R, Obua D, Ejoku J, et al. Feasibility of the modified sequential organ function assessment score in a resource-constrained setting: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):12. doi: 10.1186/s12871-017-0304-8.
  14. Luo JC, Lu MS, Zhao ZH, Jiang W, Xu B, Weng L, et al. Positive end-expiratory pressure effect of 3 high-flow nasal cannula devices. *Respir Care*. 2017;62(7):888–895. doi: 10.4187/respcare.05337
  15. 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(3):304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
  16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T,



- Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
17. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS *Report of a working party*. London: RCP; 2012.
  18. Kivipuro M, Tirkkonen J, Kontula T, Solin J, Kalliomaki J, Pauniahho SL, et al. National early warning score (NEWS) in a Finnish multidisciplinary emergency department and direct vs. late admission to intensive care. *Resuscitation*. 2018;128:164–9. *Epub* 2018/05/19. S0300-9572(18)30231-4 [pii] 10.1016/j.resuscitation.2018.05.020
  19. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021 Apr 1;34(2):71-76. doi: 10.1097/ACO.0000000000000958. PMID: 33492864.
  20. Rhee C, Klompas M. Sepsis trends: increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator? *J Thorac Dis*. 2020 Feb;12(Suppl 1):S89-S100. doi: 10.21037/jtd.2019.12.51. PMID: 32148931; PMCID: PMC7024753.
  21. Leon Daniel Petruniak, Emergency Department Triage Acuity Assignment in Patients with Sepsis at an Academic Tertiary Care Centre: Predictors and Outcomes , University of Windsor
  22. 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(3):259– 72.
  23. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Sep;10:204-212. doi: 10.1016/j.jgar.2017.06.013. *Epub* 2017 Jul 22. PMID: 28743646.
  24. Suarez De La Rica A, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med* 2016;4(17):325.
  25. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826-837.

26. Nau GJ, Richmond JFL, Schlesinger A, Jennings EG, Lander ES, Young RA. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(3):1503-1508.
27. Abdalsamih M. Taeb, MD<sup>1</sup>; Michael H. Hooper, MD, MSc<sup>1</sup>; and Paul E. Marik, MD, FCCM, FCCP<sup>1</sup>, Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management, American Society for parental and enteral nutrition, 2017
28. Hawiger J, Veach RA, Zienkiewicz J. New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation. *J Thromb Haemost*. 2015 Oct;13(10):1743-56. doi: 10.1111/jth.13061. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26190521; PMCID: PMC5014149.
29. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369:840-851, 2013
30. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):213-8. doi: 10.4161/viru.27024. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24193365; PMCID: PMC3916377.
31. Turner SA, Butler G. The *Candida* pathogenic species complex. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Sep 2;4(9):a019778. doi: 10.1101/cshperspect.a019778. PMID: 25183855; PMCID: PMC4143104.
32. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34 (4):263–73.
33. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int* 2014;2014:547818.
34. Miglietta F, Faneschi ML, Lobreglio G, Palumbo C, Rizzo A, Cucurachi M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis. *Infez Med* 2015;23 (3):230–7.
35. Akinosoglou K, Kapsokosta G, Mouktaroudi M, Rovina N, Kaldis V, Stefos A, Kontogiorgi M, Giamarellos-Bourboulis E, Gogos C; Hellenic Sepsis Study Group. Diabetes on sepsis outcomes in non-ICU patients: A cohort study and review of the literature. *J Diabetes Complications*. 2021 Jan;35(1):107765. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107765. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33187869.

36. El-Sharkawy AM, Watson P, Neal KR, *et al.* Hydration and outcome in older patients admitted to hospital (The HOOP prospective cohort study). *Age Ageing* 2015; 44:943–7.
37. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, *et al.* Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043–8.
38. Nag C, Das K, Ghosh M, *et al.* Plasma osmolality in acute spontaneous intra-cerebral hemorrhage: does it influence hematoma volume and clinical outcome? *J Res Med Sci* 2012;17:548–51
39. van der Poll T, W. W., 2020. Sepsis and septic shock. *Elsevier*, chap 73(Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia).
40. Heavens KR, Kenefick RW, Caruso EM, Spitz MG, Cheuvront SN. Validation of equations used to predict plasma osmolality in a healthy adult cohort. *Am J Clin Nutr.* (2014) 100:1252–6. 10.3945/ajcn.114.091009
41. Rasouli M. Basic concepts and practical equations on osmolality: a biochemical approach. *Clin Biochem.* 2016 Aug 1;49(12):936–941
42. Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med.* (1984) 310:102–5.
43. Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2021 Sep;16(6):1649-1661
44. Shen Y., Cheng X., Ying M., Chang H.T., Zhang W. Association between serum osmolarity and mortality in patients who are critically ill: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017 May 1;7(5)
45. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L., Papacosta O., Whincup P. Mild hyponatremia, hypernatremia and incident cardiovascular disease and mortality in older men: a population-based cohort study. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2016 Jan 1;26(1):12–19.
46. Xie J., Cui K., Hao H., Zhang Y., Lin H., Chen Z., Huang X., Cao S., Liao W., Bin J., Kitakaze M. Acute hyperglycemia suppresses left ventricular diastolic function and inhibits autophagic flux in mice

- under prohypertrophic stimulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Dec;15(1):1–3.
47. Robba C., Bilotta F. Admission hyperglycemia and outcome in ICU patients with sepsis. *J Thorac Dis*. 2016 Jul;8(7):E581.
  48. Corona G., Giuliani C., Parenti G. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(12)
  49. Melmed S., Auchus R.J., Goldfine AB, Rosen C.J. 14/e. Elsevier India; 2020. (Williams textbook of endocrinology).
  50. Holtfreter B, B. C. K. S. e. a., 2006. Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients.. *Acta Anaesthesiol Scand*.
  51. Trevor Nicholson, K. B. B. S., 2012. Serum osmolality as an outcome predictor in hospital emergency medical admissions. *European Journal of Internal Medicine*
  52. Johannesdottir S.A., Horváth-Puhó E., Dekkers O.M., Cannegieter S.C., Jørgensen J.O., Ehrenstein V., Vandenbroucke J.P., Pedersen L., Sørensen H.T. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA internal medicine*. 2013 May 13;173(9):743–752.
  53. Raza A., Estepa A., Chan V., Jafar M.S. Acute renal failure in critically ill COVID-19 patients with a focus on the role of renal replacement therapy: a review of what we know so far. *Cureus*. 2020 Jun;12(6)
  54. Ramesh J, Rajesh M, Varghese J, Reddy SLS. Calculated plasma osmolality at hospital admission correlates well with eGFR and D-Dimer, a simple outcome predictor and guiding tool for management of severe COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Sep-Oct;15(5):102240.
  55. Sun J., Zhu A., Li H., Zheng K., Zhuang Z., Chen Z., Shi Y., Zhang Z., Chen S.B., Liu X., Dai J. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from the urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microb Infect*. 2020 Jan 1;9(1):991–993.
  56. Reinehr R, Häussinger D. Hyperosmotic activation of the CD95 death receptor system. *Acta Physiol (Oxf)*. (2006) 187:199–203.