

Σήψη: ορισμός, επιδημιολογία και διάγνωση

Andrew Lever, Iain Mackenzie
BMJ 2007; 335:879-883

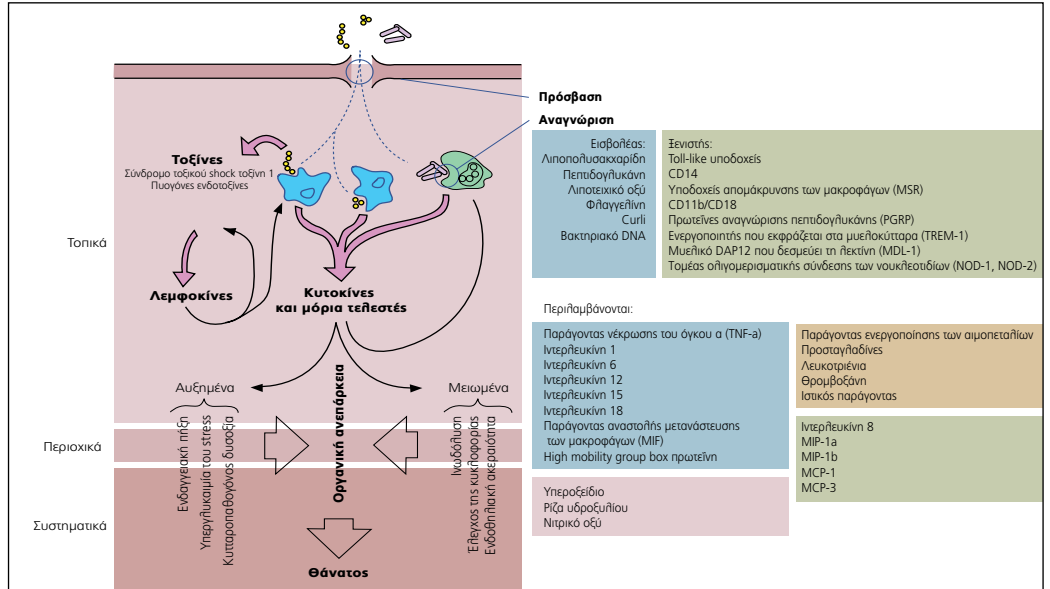
Ελεύθερη απόδοση στα ελληνικά: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Λ. ΣΑΓΡΗΣ
Ειδ. Πνευμονολόγος, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Στις 25 Μαρτίου 2005, στην Αγγλία, μία δημοσιογράφος 41 ετών απεβίωσε λόγω σήψης, έξι μέρες μετά από μια χειρουργική επέμβαση ρουτίνας. Μέχρι εκείνη την ημέρα είχε συμβουλευτεί αρκετούς γιατρούς λόγω της επιδείνωσης της μετεγχειρητικής της κατάστασης, σε περίοδο τριήμερης αργίας και σε περιφερειακό νοσοκομείο. Το θλιβερό αυτό περιστατικό προκάλεσε συζητήσεις, αφενός για την ικανότητα διάγνωσης και περίθαλψης ασθενών σε μικρότερα ιατρικά κέντρα με έλλειψη εξειδικευμένου ιατρικού προσωπικού, αφετέρου για τη δυσκολία που υπάρχει στην αναγνώριση καταστάσεων που μπορούν να γίνουν απειλητικές για τη ζωή, όπως είναι η σήψη.

Οι σχετικές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν περίπου 30-50 θανάτους λόγω σήψης ανά 100.000 το χρόνο, γεγονός που τοποθετεί τη σήψη στα 10 συχνότερα αίτια θανάτου, ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς (κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα), το χρόνο νοσηλείας (κυρίως σε μακροχρόνιες νοσηλείες) και των σχετικών ιατρικών ειδικοτήτων.

Τι είναι η σήψη;

Σήψη είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τη συστηματική απάντηση του οργανισμού στη σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη και η οποία υποδηλώνεται με την παρουσία δύο ή περισσότερων χαρακτηριστικών από τα παρακάτω: πυρετός ή υποθερμία, λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, ταχυκαρδία και ταχύπνοια ή αυξημένος κυψελιδικός αερισμός. Με τη συμμετοχή του μικροβιακού παράγοντα στον ορισμό αυτό, γίνεται ο διαχωρισμός από το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης του ανθρώπινου οργανισμού σε μια ποικιλία σοβαρών κλινικών βλαβών (π.χ. οξεία παγκρεατίτιδα, πολίηλαπλό τραύμα, έγκαυμα, εισρόφηση κ.λπ.) Η ομοιότητα οφείλεται στον παθοφυσιολογικό ρόλο των κυτταροκινών, πεπτιδίων και τοξινών, που είναι



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία της σήψης.

Σήψη είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τη συστηματική απάντηση του οργανισμού στη σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη και η οποία υποδηλώνεται με την παρουσία δύο ή περισσότερων χαρακτηριστικών από τα παρακάτω: πυρετός ή υποθερμία, λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, ταχυκαρδία και ταχύπνοια ή αυξημένος κυψελιδικός αερισμός

κοινός και για τα δύο σύνδρομα. Η τρέχουσα ορολογία της σήψης ορίστηκε το 1992 και παρά την πρόσφατη αναθεώρηση, έμεινε σχεδόν η ίδια. Η σήψη θεωρείται ως μία μη ειδική συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού σε αποδεδειγμένη ή πιθανή μικροβιακή εισβολή.

Όταν η σήψη συνοδεύεται από υπόταση (συστολική πίεση <90mmHg) ή διαταραχή της μικροκυκλοφορίας (δηλαδή συστηματική εκδήλωση της περιφερικής ιστικής υποάρδευσης όπως γαλακτική οξέωση, ολιγουρία, οξεία μεταβολή του επιπέδου συνείδησης κ.λπ.) που μπορεί να οδη-

γήσει σε ανεπάρκεια ενός τουλάχιστον οργάνου, τότε ορίζεται ως σοβαρή σήψη. Αν συνοδεύεται από υπόταση που δεν απαντά στην ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού ή αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων και συνοδεύεται από εκδηλώσεις περιφερικής ιστικής υποάρδευσης που οδηγούν σε ανεπάρκεια οργάνων, τότε χαρακτηρίζεται ως σηπτική καταπληξία (πίνακας 1).

Η μετάπτωση της σήψης σε σοβαρή σήψη και ακολούθως σε σηπτική καταπληξία συνοδεύεται και από αύξηση του ποσοστού θνητότητας από 25-30% (στη σοβαρή σήψη) έως 40-70% (στη σηπτική καταπληξία).

Πόσο συχνή είναι η σήψη και ποιοι ασθενείς οδηγούνται από τη λοίμωξη στη σήψη;

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες σε περισσότερα από 6 εκατομμύρια άτομα ανέδειξαν περίπου 3-5 περιστατικά σήψης ανά 1000 άτομα το χρόνο ή περίπου 750.000 περιστατικά το χρόνο στις ΗΠΑ.

Ο πνεύμονας είναι η πιο συχνή αρχική εστία λοίμωξης σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και ακολουθεί η περιοχή της κοιλιάς και η ουροποιητική οδός. Στο 20-30% των σηπτικών ασθενών, η αρχική εστία της λοί-

⇒ μωξης δεν ανευρίσκεται, ενώ ακόμα και οι καλλιέργειες από ύποπτες εστίες λοίμωξης παραμένουν στείρες στο 25% περίπου των ασθενών με σήψη.

Το κρίσιμο γεγονός που οδηγεί έναν ασθενή με λοίμωξη στη σήψη και ίσως στη σηπτική καταπληξία σχετίζεται με την αλληλεπίδραση των μικροοργανισμών με τους αμυντικούς μηχανισμούς του ασθενούς. Το ανοσολογικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού είναι τόσο σημαντικό όσο η αρχική εστία της λοίμωξης και το είδος του μικροβίου.

Την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού αποτελούν το δέρμα και οι βλεννογόνοι (κροσσοί, επιθήλιο κόλπου, γαστρικό υγρό κ.λπ.), γεγονός που καθιστά σχετικά εύκολη την ενοχοποίηση ως αρχικής εστίας λοίμωξης ενός φλεβικού καθετήρα, ενός ουροκαθετήρα ή ενός τραχειοσωλήνα. Βέβαια, στη σήψη μπορεί να καταλήξει και μια απλή δερματική βλάβη, το δήγμα ορισμένων εντόμων ή μια εκδορά από αγκάθι ορισμένων φυτών και αυτό διαφεύγει συχνά της προσοχής των γιατρών.

Τη δεύτερη γραμμή άμυνας του οργανισμού αποτελεί η χυμική ανοσία (Β-λεμφοκύτταρα, ανοσοσφαιρίνες, συμπλήρωμα κ.λπ.), η κυτταρική ανοσία (φαγοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, κυψελιδικά μακροφάγα κ.λπ.) και οι κυτταροκίνες. Οι μηχανισμοί αυτοί ενεργοποιούν και τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια της σήψης (εικόνα 1).

Η κινητοποίηση του οργανισμού έναντι του μικροβιακού εισβολέα προκαλεί την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων που είναι σχετικά εύκολο να αναγνωρισθούν. Για παράδειγμα, σε περίπτωση περιτοναϊκής φλεγμονής εμφανίζεται η αναπνέουσα ευαισθησία, υπάρχει απουσία εντερικών ήχων, πόνος και έμετοι. Όμως, σε περιπτώσεις άλλων ενδοκοιλιακών βλαβών, οι οποίες δεν προκαλούν σημαντική περιτοναϊκή φλεγμονή, είναι αρκετά δύσκολο να εκτιμηθεί η κρισιμότητα και η εστία ανάπτυξης της λοίμωξης, εφόσον η σήψη μπορεί να έχει αφετηρία το ουροποιογεννητικό σύστημα ή το σύστημα ήπατος/χοληφόρων.

Αρκετές μελέτες αναζήτησαν κάποιο γενετικό υπόβαθρο, υπεύθυνο για την ευαισθησία ή την ανθεκτικότητα στη σήψη, όμως τα αποτελέσματα υπήρξαν μη ικανοποιητικά. Βέβαια, υπάρχουν περιπτώσεις όπου γνωστές γενετικές ανωμαλίες προδιαθέτουν στην εμφάνιση της σήψης, όπως η αιμοσφαιρίνη S, όταν ο οργανισμός προσβληθεί από ελονοσία. Επίσης, ο γονότυπος 1b-511 της ιντερλευκίνης-1 φαίνεται να σχετίζεται με την αυξημένη θνητότητα λόγω μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Η

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΗΨΗ, ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ, ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση-σήψη

Θερμοκρασία σώματος > 38.3°C ή < 36°C
Καρδιακή συχνότητα > 90 ανά λεπτό
Ταχύπνοια (> 20 ανά λεπτό)
Μεταβολή του επιπέδου συνείδησης
Αύξηση της τιμής του σακχάρου στο αίμα
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) > 2 SD πάνω από τη φυσιολογική τιμή
Προκαλσιτονίνη PCT > 2 SD πάνω από τη φυσιολογική τιμή
Λευκά > 12.000/mm³ ή < 4.000/mm³ ή άωρες μορφές > 10%
Υποξυγοναιμία PaO₂/FiO₂ < 300
Ολιγουρία < 0,5 ml/kg/hr
Αύξηση κρεατινίνης Cr > 0,5 mg/dl
Διαταραχές πήξης: INR > 1,5, aPTT > 60 sec
Ειλεός, απουσία εντερικών ήχων
Θρομβοπενία PLTs < 100.000/μl
Υπερχολερυθριναιμία TB > 4 mg/dl
Γαλακτικό οξύ > 1 mmol/l

Σήψη

Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση και ισχυρή υποψία ή αποδεδειγμένη ύπαρξη μικροβιακής λοίμωξης

Σοβαρή σήψη

Σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια

Σηπτική καταπληξία

Σήψη με αρτηριακή υπόταση παρά την επαρκή αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου με υγρά

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΑΛΛΑΖΟΥΝ ΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Στόχος	Φάρμακα	Μικροοργανισμοί
Κύτταρα	Alemtuzumab, azathioprine, basiliximab, cyclophosphamide, ciclosporin, mycophenolate	Αρκετοί, περιλαμβανομένου Pneumocystis jirovedipneumonia, Clostridium perfringens, Enterococcus faecium
Πεπτιδικοί διαμεσολαβητές	Adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab	Staphylococci, Streptococci, Listeria, Salmonella, Escherichia coli, malaria, Candida spp., Nocardia

ελλειμματική λεκτίνη που συνδέει τη μαννόζη (mannose binding lectin-MBL), μια πρωτεΐνη που αναγνωρίζει μικροοργανισμούς και πυροδοτεί μια οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος, έχει ενοχοποιηθεί για την εξέλιξη της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης σε σήψη.

Το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί σημαντική συνιστώσα για την εξέλιξη της λοίμωξης σε σήψη. Η ανοσοανεπάρκεια και τα αίτια της καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την εμφάνιση συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών.

Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια συμπληρώματος προδιαθέτει στην εμφάνιση μηνιγγιτιδοκοκκικής σήψης, ενώ η έλλειψη γ-σφαιρίνης προδιαθέτει στην εξέλιξη της λοίμωξης από πνευμονιόκοκκο ή H. Influenzae τύπου b σε σήψη.

Η επίκτητη ανοσοανεπάρκεια οφείλεται σε διάφορα αίτια. Η κακοήθης νεοπλασία του αίματος και αρκετές λοιμώξεις προκαλούν διαταραχές του ανοσοποιητικού. Το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV-1 και HIV-2) αλλά και άλλες ιογενείς λοιμώξεις αυξάνουν την ευαι-

⇒ σθησία σε σοβαρές και επικίνδυνες βακτηριακές λοιμώξεις όπως για παράδειγμα ο ιός της γρίπης, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σταφυλοκοκκικής πνευμονίας. Σημαντικό ρόλο στην ανοσοκαταστολή παίζουν και διάφορα φάρμακα, όπως η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών (πίνακας 2). Ανοσοκαταστολή παρατηρείται και σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή.

Μπορεί να αποτραπεί η σήψη;

Η σήψη προλαμβάνεται, με την προϋπόθεση ότι θα γίνει έγκαιρα η αναγνώριση της ομάδας των ευπαθών ασθενών, λαμβάνοντας υπ' όψιν τους επιβαρυντικούς παράγοντες, ώστε να αντιμετωπισθούν κατάλληλα τα αρχικά συμπτώματα. Η οξεία πνευμονιοκοκκική λοίμωξη σε ασθενείς με έλλειψη γ-σφαιρίνης εμφανίζεται όλο και λιγότερο μετά την εισαγωγή στην κλινική πρακτική της ενδοφλέβιας χορήγησης γ-σφαιρίνης.

Ο προγραμματισμένος από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας εμβολιασμός σε μικρή ηλικία αλλά και σε συγκεκριμένους ασθενείς είναι ένα σημαντικό όπλο κατά της σοβαρής λοίμωξης που μπορεί να οδηγήσει σε σήψη. Ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιοκόκκου, του αιμόφιλου influenzae τύπου b και των μηνιγγιτιδόκοκκων ομάδας A και C αποτελεί πλέον ρουτίνα σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή.

Διάγνωση της σήψης

Τα συμπτώματα και τα σημεία της σήψης (πίνακας 1) ποικίλλουν και εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες όπως το μικροβιακό φορτίο, η εστία εισόδου, η ευαισθησία του ξενιστή και η κατάσταση της υγείας του ασθενή μέχρι τη στιγμή της προσβολής του από το παθογόνο μικρόβιο (πίνακας 3).

Τα συμπτώματα συχνά είναι μη ειδικά, αλλά υποδηλώνουν την ύπαρξη συστηματικής νόσου. Άλλοτε υπάρχουν σημεία που κατευθύνουν τη διαγνωστική προσέγγιση, άλλοτε αυτά απουσιάζουν. Η δυσκολία της διάγνωσης φαίνεται, για παράδειγμα, στην περίπτωση της εγκεφαλικής λοίμωξης, όπου συνήθως συνυπάρχουν παθολογικά νευρολογικά σημεία, όμως είναι δυνατόν να υπάρχει σημαντική έκπτωση της εγκεφαλικής λειτουργίας χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά νευρολογικά ευρήματα.

Η ύπαρξη οργανικής ανεπάρκειας δίνει πληροφορίες για τη σοβαρότητα της κατάστασης, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι γίνεται γνωστό και το αίτιο που την προκαλεί. Εκδηλώσεις περιφερικής ιστικής υποάρδευσης μπορεί να υπάρχουν χωρίς ο ασθενής να εμφανίζει υπόταση, γεγονός που απαιτεί την προσεκτική παρακολούθηση του επιπέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ.

Παράγοντας και οργανισμός Λοιμογόνος δύναμη του παθογόνου	Εντόπιση	Επίδραση
Streptococcus pyogenes	Δέρμα	Κυτταρίτιδα με πυρετό, εντοπισμένο πόνο και ερυθρότητα
Streptococcus pyogenes+SPE-C	Δέρμα	Τοξικό shock με υπόταση, ολιγουρία, επηρεασμένη πνευματική κατάσταση και διαταραχές στην πήξη του αίματος
Μικροβιακό φορτίο Salmonella typhimurium, 10 ³ colony forming units	Έντερο	Βομβουργμοί και υδαρή κόπρανα
Salmonella typhimurium, 10 ⁵ colony forming units	Έντερο	Αιμορραγική κοιλίτιδα με πυρετό και κοιλιακό πόνο
Πλήρη εισόδου Klebsiella pneumoniae	Νεφρός	Πυελονεφρίτιδα με πυρετό, ταχυκαρδία, υπόταση, πόνος στη νεφρική χώρα
Klebsiella pneumoniae	Θώρακας	Λοβώδης πνευμονία με υψηλό πυρετό, ρίγος, μυαλγία, παραγωγικό βήχα, ταχύπνοια, ταχυκαρδία και υπόταση
Ευαισθησία του ξενιστή Streptococcus pneumoniae	Θώρακας, υγίης ενήλικος	Πνευμονία με πυρετό, ιδρώτα, δύσπνοια και πλευριτικού τύπου θωρακικό πόνο
Streptococcus pneumonia	Θώρακας, ηλικιωμένοι	Βυθιότητα ή σύγχυση και αδυναμία βάδισης
Χρονική εξέλιξη Neisseria meningitidis	Αίμα, πρώιμα	Πυρετός, κακουχία, μυαλγία, αρθραλγία, πονοκέφαλος, αλλά απουσία εντοπισμένων σημείων
Neisseria meningitides	Αίμα, όψιμα	Σηπτικό shock, με υπόταση, ολιγουρία, επηρεασμένη πνευματική κατάσταση και εκτεταμένο πορφυρικό εξάνθημα
<i>STREP-C= στρεπτοκοκκική πυογόνος εξωτοξίνη C</i>		

δου συνείδησης, την εκτίμηση της ολιγουρίας και της γαλακτικής οξέωσης.

Υπάρχουν περιπτώσεις εύκολα αναγνωρίσιμης σήψης, όπως είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική, όπου η ταυτοποίηση του μικροβιολογικού παράγοντα είναι σημαντική, αλλά όχι αναγκαία, για την έναρξη της θεραπείας. Πολλές είναι οι περιπτώσεις στις οποίες η ταυτοποίηση του μικροβίου γίνεται μετά την έναρξη της θεραπείας, γεγονός που αναγκάζει το γιατρό να τροποποιήσει την αγωγή με βάση την καλλιέργεια και τις ευαισθησίες.

Οι δημοσιευμένες αξιολογήσεις των διαγνωστικών εξετάσεων συμφωνούν ότι η διαγνωστική τους ακρίβεια είναι μέτρια. Το γεγονός αυτό παρακίνησε μια ομάδα ειδικών ώστε να δημιουργήσουν ένα σύστημα αξιολόγησης της ποιότητας και αξιοπιστίας των διαγνωστικών εξετάσεων (STARD-Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy). Η διαγνωστική αξία εργαστηριακών εξετάσεων όπως η λευκοκυττάρωση, τα αυξημένα επίπεδα CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και προκαλιτονίνης στο πλάσμα φαίνεται ότι είναι μεγάλη. Αρκετά συχνά όμως, παρά το με-

γάλο αριθμό δεικτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση και την εκτίμηση της σοβαρότητας μιας λοίμωξης (πίνακας 4), δεν είναι δυνατή η διάκριση της σήψης από το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS-Systemic inflammatory response syndrome).

Η μέτρηση του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης σε αυτόματο μετρητή φαίνεται ότι αποτελεί ένα επιπλέον σύγχρονο όπλο για τη διάγνωση της σήψης.

Η επιβεβαίωση του μικροβιακού αιτίου της σήψης είναι δυνατόν να γίνει είτε με εξέταση δείγματος ιστού στο μικροσκόπιο είτε, συχνότερα, με την καλλιέργεια δείγματος ιστού, κυρίως του αίματος. Εν τούτοις, τα αποτελέσματα των καλλιέργειών γίνονται γνωστά στην καλύτερη περίπτωση μόνο μετά από 24ώρες και περίπου 50% εξ αυτών είναι θετικές. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε λάθη κατά τη λήψη του υλικού, στην αντιμικροβιακή θεραπεία ή σε μικρόβια που αναπτύσσονται βραδέως στο υλικό της καλλιέργειας. Συνήθως, η αντιμικροβιακή αγωγή τίθεται εμπειρικά και τα αποτελέσματα των καλλιέργειών καθιούνται να επιβεβαιώσουν

ή όχι την αρχική υπόθεση. Τα μειονεκτήματα των μεθόδων αυτών φαίνεται να μειώνονται αρκετά με την υιοθέτηση των νέων μοριακών τεχνικών ανίχνευσης, που είναι ικανές για τον εντοπισμό, την ταυτοποίηση, την ποσοτικοποίηση και την ανίχνευση της ανθεκτικότητας του παθογόνου μικροβίου σε ελάχιστες ώρες, χωρίς την ανάγκη καλλιέργειας. Αυτές οι μέθοδοι στηρίζονται στην ενίσχυση των ειδικών ακολουθιών DNA από την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης. Ανάλογα με την DNA ακολουθία που στοχεύεται, τη μέθοδο που χρησιμοποιείται (φθορίζων ανιχνευτής, DNA μικροανιχνευτής), αλλά και με τη δυνατότητα ταυτόχρονων πολλαπλών ανιχνευτικών διαδικασιών, είναι δυνατή η αναγνώριση αρκετών μικροβίων, υπεύθυνων για τη λοίμωξη σε συγκεκριμένα όργανα που σχετίζονται με τη σήψη. Βέβαια, για να γίνουν οι μέθοδοι αυτοί ακριβείς, πρέπει να λυθούν προβλήματα όπως η υπερευαισθησία.

Συμπεράσματα

Η αναγκαιότητα και το όφελος της άμεσης έναρξης της θεραπείας και το αυξημένο ποσοστό θνητότητας της σήψης απαιτούν εγρήγορση των κλινικών ιατρών για έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων, των σημείων και των εργαστηριακών ευρημάτων που σηματοδοτούν την έναρξη της σήψης. Η διαγνωστική προσέγγιση της σήψης και η διάκριση μικροβιακής ή μη μικροβιακής αιτιολογίας δεν είναι εύκολη και είναι αναγκαία η ανεύρεση νεότερων και αξιόπιστων μεθόδων.

Βιβλιογραφία

- Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC case mix programme database. *Crit Care* 2006; 10(2):R42.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244-50.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420:885-91.
- Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699-713.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
- Clark MF, Baudouin SV. A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1706-12.
- Hill AV. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annu Rev Genet* 2006; 40:469-86.
- Read RC, Camp NJ, di Giovine FS, Borrow R, Kaczmarski EB,

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Κυκλοφορούντα κύτταρα

Αριθμός κυττάρων

Συνολικός αριθμός λευκοκυττάρων

Αριθμός ουδετεροφίλων

Αριθμός λεμφοκυττάρων

Αριθμός αιμοπεταλίων

Δείκτες επιφανείας των λευκοκυττάρων

Αντιγόνα διαφοροποίησης κυττάρων

CD11b

Μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης (ICAM-1)

CD63

CD64

CD66b

Άλλα στοιχεία

Μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων

Προφίλ έκφρασης λευκοκυτταρικών γονιδίων

Μέσος όγκος αιμοπεταλίων

Πεπτιδία

Μονοκύτταρα/Μακροφάγα

Παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α)

Ιντερλευκίνη 1α

Ιντερλευκίνη 1β

Ιντερλευκίνη 6

Ιντερλευκίνη 8

Ιντερλευκίνη 10

Ιντερλευκίνη 18

Παράγοντας αναστολής μετανάστευσης των μακροφάγων (MIF)

Διαλυτός υποδοχέας ενεργοποίησης που εκφράζεται πάνω στα μυελοκύτταρα (sTREM-1)

High mobility group box πρωτεΐνη 1 (HMGB-1)

Λευκοκυτταρικά προϊόντα

Διαλυτή L-σελεκτίνη (=CD62L)

Διαλυτή P-σελεκτίνη (=CD62P)

Ενδοθηλιακά κυτταρικά προϊόντα

Διαλυτό μόριο ενδαγγειακής κυτταρικής προσκόλλησης

(sVCAM-1=CD106)

Διαλυτή E-σελεκτίνη (=CD62E)

Άλλα κυτταρικά προϊόντα

Διαλυτό διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (sICAM-1)

Διαλυτός υποδοχέας απομάκρυνσης της αιμοσφαιρίνης (sCD163)

Ειδική πρωτεΐνη 6 αναστολής της ανάπτυξης (Gas6)

Διαλυτός υποδοχέας ενεργοποίησης του πλάσμινογόνου τύπου ουροκινάσης

Διαλυτός υποδοχέας νέκρωσης του όγκου 1 (sTNFR-p55)

Διαλυτός υποδοχέας νέκρωσης του όγκου 2 (sTNFR-p75)

Πρωτεΐνες οξείας φάσης

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Φερίτινη

Λακτοφερίνη

Νεοπτερίνη

Προκαλσιτονίνη

Αμυλοειδές A του ορού

Άλλα

Κυματομορφή μερικώς ενεργοποιημένου χρόνου θρομβοπλαστίνης

Φιμπρονεκτίνη

Μικροβιακά προϊόντα

Ενδοτοξίνη

Chaudhary AG, et al. An interleukin-1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease. *J Infect Dis* 2000; 182:1557-60.

- Eisen DP, DeanMM, Thomas P, Marshall P, Gerns N, Heatley S, et al. Low mannose-binding lectin function is associated with sepsis in adult patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 48:274-82.
- Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002; 104:221-30.
- Conterno LO, Silva Filho CR, Rugeberg JU, Heath PT. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3):CD 001834.
- Swingler G, Fransman D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type B infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD001729.
- Mykietkiuk A, Carratala J, Dominguez A, Manzur A, Fernandez-Sabe N, Dorca J, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:457-62.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003; 326:41-4.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin*

Chem 2003; 49:7-18.

- Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331:26-31.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-17.
- 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; 7:210-7.
- Chopin N, Floccard B, Sobas F, Illinger J, Boselli E, Benatir F, et al. Activated partial thromboplastin time waveform analysis: a new tool to detect infection? *Crit Care Med* 2006; 34:1654-60.
- Speers DJ. Clinical applications of molecular biology for infectious diseases. *Clin Biochem Rev* 2006; 27:39-51.
- Zucol F, Ammann RA, Berger C, Aebi C, Altwegg M, Niggli FK, et al. Real-time quantitative broad-range PCR assay for detection of the 16S rRNA gene followed by sequencing for species identification. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2750-9.
- Lin B, Blaney KM, Malanoski AP, Ligler AG, Schnur JM, Metzgar D, et al. Using a resequencing microarray as a multiple respiratory pathogen detection assay. *J Clin Microbiol* 2007; 45:443-52.
- Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ, Kaczmarski EB. Simultaneous detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, and Streptococcus pneumoniae in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001 Apr; 39(4):1553-8. **IR**