



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρωτόκολλα Πρώιμης Ανίχνευσης και Διαχείρισης της Σήψης σε Μονάδες Εντατικής
Θεραπείας

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

Θεοφανία Σταύρου

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μανουλάκας Ευστράτιος..... Επιβλέπων Καθηγητής, Διδάσκων ΠΜΣ, PhD

Τσολάκη Βασιλική Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας

Ζακυνθινός Επαμεινώνδας ... Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Λάρισα, 31/05 /2025



UNIVERSITY OF THESSALY
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF MEDICINE



MSc in Critically Illness

DIPLOMA THESIS

Protocols for Early Detection and Management of Sepsis in Intensive Units

Postgraduate Student

Theofania Stavrou

Larisa, 31/05/2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρωτόκολλα Πρώιμης Ανίχνευσης και Διαχείρισης της Σήψης σε Μονάδες Εντατικής
Θεραπείας

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

Θεοφάνια Σταύρου

Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Abstract.....	5
Εισαγωγή	6
Γενικός μέρος	8
1.Ορισμός και παθοφυσιολογία της σήψης	8
2.Το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής	11
3.Η σημασία της πρώιμης αναγνώρισης της σήψης	13
3.1.Οι κλίμακες SOFA και qSOFA.....	13
3.2.Οι βιοδείκτες στη σήψη	16
3.2.1. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (φυσιολογικές τιμές 0.3 - 1.0 mg/dL)	17
3.2.2.Το γαλακτικό οξύ (φυσιολογικές τιμές 0.50 – 2.20 mmol/L).....	18
3.2.3.Το D-Dimer (Δ-διμερή) (φυσιολογικές τιμές <250 µg/L ή <1,37 nmol/L).....	19
3.2.4.Η προκαλσιτονίνη (PCT) (φυσιολογικές τιμές < 0.10 ng/ml).....	20
3.2.5.Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (φυσιολογικές τιμές 1 έως 25 pg/mL).....	21
3.2.6.Αξιολόγηση των βιοδεικτών.....	21
4.Πρωτόκολλο εντοπισμού της εστίας της σήψης.....	23
5.Πρωτόκολλο διαχείρισης των υγρών στον ασθενή με σήψη	28
5.1.Επιλογή του κατάλληλου υγρού	29
5.2. Πρωτόκολλα χορήγησης υγρών στον ασθενή με σήψη	30
5.2.1.Πρώτη φάση: Αναζωογόνηση.....	30
5.2.2.Δεύτερη φάση: Βελτιστοποίηση.....	32
5.2.3.Τρίτη φάση: Σταθεροποίηση.....	33
5.2.4.Τέταρτη φάση: αποκλιμάκωση και διακοπή της θεραπείας	33
5.3.Οι αρνητικές επιδράσεις της χορήγησης των υγρών	34
5.4.Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες και χορήγηση υγρών	34

6.Πρωτόκολλο αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με σήψη.....	36
6.1.Εναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας.....	36
6.2.Επιλογή ενός εμπειρικού αντιβιοτικού σχήματος.....	38
6.2.1. Εμπειρική θεραπεία στη σοβαρή πνευμονία της κοινότητας (CAP Severe community acquired pneumonia)	38
6.2.3. Εμπειρική θεραπεία στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις	39
6.2.4.Εμπειρική θεραπεία στην βακτηραιμία	40
6.2.5.Η προσέγγιση της μυκητιασικής σήψης.....	41
6.3.Διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας.....	42
7. Άλλες υποστηρικτικές παρεμβάσεις	44
7.1.Χορήγηση κορτικοστεροειδών.....	44
7.2.Μεταγγισιοθεραπεία στον σηπτικό ασθενή	45
7.3.Χορήγηση ανοσοσφαιρίνης στον σηπτικό ασθενή.....	46
7.4.Διατροφική υποστήριξη στη σήψη.....	47
7.5.Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή.....	48
7.6.Έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης του αίματος.....	49
8. Αποκατάσταση μετά τη σήψη	51
Συμπεράσματα.....	54
Βιβλιογραφικές παραπομπές.....	55

Περίληψη

Η σήψη αποτελεί μια επείγουσα ιατρική κατάσταση, που γεννάται, διαμορφώνεται και εξελίσσεται στο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της συστημικής ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, απέναντι σε ένα λοιμογόνο παράγοντα, κατάσταση που συνεπάγεται σημαντική δυσλειτουργία των ζωτικών οργάνων και πιθανώς θάνατο. Στη σύγχρονη εποχή η σήψη προσεγγίζεται διαγνωστικά και θεραπευτικά στη βάση των δημοσιευμένων οδηγιών του SurvivingSepsisCampaign 2021. Η πρόωπη διάγνωση της σήψης βασίζεται σε μια αλληλουχία κλινικών και διαγνωστικών μελετών, που συμπληρώνονται από τη διαγνωστική χρησιμότητα μιας σειράς βιοδεικτών. Η διαχείριση της σήψης προσδιορίζεται από μια σειρά από παρεμβάσεις, που στοχεύουν στην αναστροφή της υποκείμενης παθοφυσιολογίας. Εν προκειμένω, προτείνεται η αναζωογόνηση του ασθενούς με υγρά, η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων και η ταχεία έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής. Ωστόσο κάθε μια από τις παραπάνω παρεμβάσεις συνδέεται με κλινικές και βιολογικές αδυναμίες. Ειδικά η χορήγηση των αντιβιοτικών συνδέεται με την ανάπτυξη μικροβιακών πολυανθεκτικών στελεχών. Δευτερευόντως προτείνονται μια σειρά από παρεμβάσεις, όπως η χορήγηση κορτικοστεροειδών, η μετάγγιση ερυθροκυττάρων, ο γλυκαιμικός έλεγχος και η διατροφική υποστήριξη. Τελικός στόχος είναι η επιβίωση του ασθενούς, η μείωση της νοσηρότητας και η επάνοδος του ασθενούς στην προηγούμενη κατάσταση.

Λέξεις κλειδιά: σήψη, βιοδείκτες, αντιβιοτικά, αναζωογόνηση, επιβίωση.

Abstract

Sepsis is an emergency medical condition that arises, develops and progresses in the pathophysiological context of the body's systemic immune response against an infection. Also is a condition that entails significant dysfunction of vital organs and ultimately death. In modern times, sepsis is approached diagnostically and therapeutically on the basis of the published guidelines of the Surviving Sepsis Campaign 2021. The early diagnosis of sepsis is based on a sequence of clinical and diagnostic studies, complemented by the diagnostic utility of a series of biomarkers. The management of sepsis is determined by a series of interventions aimed at reversing the underlying pathophysiology. In this case, the patient's resuscitation with fluids, the administration of vasoconstrictor agents and the rapid initiation of empirical antibiotic treatment are recommended. However, each of the above interventions is associated with clinical and biological weaknesses. In particular, the administration of antibiotics is associated with the development of multi-resistant microbial strains. A series of interventions are proposed as a secondary measure, such as the administration of corticosteroids, red blood cell transfusion, glycemic control and nutritional support. The ultimate goal is the survival of the patient, the reduction of morbidity and the return of the patient to the previous state.

Keywords: sepsis, biomarkers, antibiotics, resuscitation, survival.

Εισαγωγή

Τεκμηριωμένα η σήψη αποτελεί μια επείγουσα ιατρική κατάσταση, που γεννάται, διαμορφώνεται και εξελίσσεται στο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της συστημικής ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, απέναντι σε ένα λοιμογόνο παράγοντα, κατάσταση που συνεπάγεται σημαντική δυσλειτουργία των ζωτικών οργάνων και τελικά θάνατο. Χωρίς αμφιβολία έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στη γνώση και στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτού του κλινικού συνδρόμου. Παράλληλα έχουν σημειωθεί σημαντικά βήματα στη διαχείριση των ασθενών με σήψη, μέσω της υποστηρικτικής φροντίδας και της διαχείρισης της φλεγμονώδους αντίδρασης, σε όλα τα στάδια της νόσου, από το πρώιμο στάδιο, ως το οξύ και το όψιμο στάδιο. Αναμφίβολα η σήψη παραμένει μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που σε πολλές περιπτώσεις η αντιμετώπιση της απαιτεί την εισαγωγή του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (Gyawali et al., 2019).

Τεκμηριωμένα η σήψη παραμένει ένα πολύπλοκο και απόλυτα ετερογενές σύνδρομο. Σε αντίθεση με μια λοιμογόνο διαταραχή, που εντοπίζεται σε ένα όργανο, η σήψη χαρακτηρίζεται από μια διάχυτη ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, στην οποία περιπλέκονται προ- και αντι-φλεγμονώδη βιοχημικά μονοπάτια, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και της ανοσοποίησης, μέσω του καταρράκτη του συμπληρώματος (Chousterman et al., 2017).

Η έγκαιρη διάγνωση και η πρώιμη έναρξη της θεραπείας του σηπτικού ασθενούς αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς στο περιβάλλον της εντατικής θεραπείας. Αυτή η πρόκληση διαμορφώνεται από την εμπλοκή σχεδόν όλων των συστημάτων στην σηπτική αντίδραση, από την κλινική και εργαστηριακή ετερογένεια και μεταβλητότητα του συνδρόμου, που σε πολλές περιπτώσεις διαμορφώνονται από συμπτώματα, που επικαλύπτονται από συννοσηρότητες, από χρόνια νοσήματα και από οξείες ή χρόνιες διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (Papathanakos et al., 2023).

Η πρώτη οργανωμένη και τεκμηριωμένη προσπάθεια συστηματοποίησης των κλινικών και εργαστηριακών πρακτικών διαχείρισης της σήψης προσδιορίζεται το 2004, μέσω του Surviving Sepsis Campaign. Για πρώτη φορά μια συνδιάσκεψη ειδικών στον τομέα της σήψης έθεσε το ζήτημα σε ένα οργανωμένο πλαίσιο, στο οποίο τέθηκαν δέσμες παρεμβάσεων από την πρώτη κιόλας υποψία προσβολής ενός ασθενούς από έναν λοιμογόνο παράγοντα. Αυτές οι δέσμες μέτρων έθεσαν τα πρώτα οργανωμένα πρωτόκολλα σχετικά με τις διαγνωστικές και τις θεραπευτικές πρακτικές. Παράλληλα με την εφαρμογή αυτού του πλαισίου φάνηκαν τα πρώτα αισιόδοξα μηνύματα, καθώς παρατηρήθηκε βελτίωση της πρόγνωσης και μείωση της θνησιμότητας αυτής της ομάδας ασθενών (Dellinger et al., 2004).

Το πλαίσιο αυτό αναθεωρήθηκε και πλέον εφαρμόζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες του SurvivingSepsisCampaign 2021.

Εν προκειμένω, οι σύγχρονες πρακτικές αντιμετώπισης της σήψης υποδηλώνουν την ανάγκη για μια εξατομικευμένη φροντίδα, συνδυαστικά με τη διερεύνηση και τη διαχείριση της μοναδικής ανοσοβιολογικής απάντησης, όπως αναπτύσσεται σε κάθε ασθενή χωριστά (Seymour et al., 2017). Στο συνεχώς μεταβαλλόμενο τοπίο της παθοφυσιολογίας και της διαχείρισης της σήψης, η μετάβαση προς μια εξατομικευμένη και ατομοκεντρική προσέγγιση αντανάκλα την πολυπλοκότητα της πάθησης. Η κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας ενισχύει την τεκμηρίωση της θεραπείας, προς την κατεύθυνση της διατήρησης της ομοιόστασης μεταξύ της φλεγμονώδους αντίδρασης και της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή. Αυτή η ισορροπία είναι καθοριστική και διαμορφώνεται στη βάση των ατομικών χαρακτηριστικών των ασθενών, ανάλογα με την ηλικία, το υπόβαθρο υγείας, τις συννοσηρότητες και το ρυθμό εξέλιξης της σήψης (Hotchkiss & Sherwood, 2015). Αυτά τα δεδομένα έχουν διαμορφώσει μια διαφοροποιημένη προσέγγιση της σήψης, που φαινοτυπικά ταξινομείται σε φλεγμονώδη, προσαρμοστική ή πηκτική. Αυτή η προοπτική καθορίζει τη στρατηγική για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, στη βάση των απόλυτα εξατομικευμένων κλινικών και ανοσολογικών δεδομένων (Santacrocce et al., 2024).

Τεκμηριωμένα, η πρόωγη αναγνώριση της σήψης και η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση θεωρούνται ως αναγκαίες προϋποθέσεις για τη βελτίωση της πρόγνωσης και τη μείωση της θνησιμότητας. Ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις απαιτείται η διαφοροποίηση των σηπτικών ασθενών από άλλους ασθενείς, που αναπτύσσουν συστηματική φλεγμονώδη απόκριση, που δεν οφείλεται σε λοιμώδη αίτια. Η διάγνωση της σήψης βασίζεται στο ιστορικό, στη φυσική εξέταση και στην παρακολούθηση της πορείας μιας σειράς βιοδεικτών. Η θεραπεία της σήψης βασίζεται στη χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών και στην υποστηρικτική φροντίδα, που εννοιολογείται ως πολύπλοκη και πολυεπίπεδη. Κάθε παρέμβαση απαιτεί την προσήλωση σε κανόνες και ενδείξεις, αλλά και τη δέουσα προσαρμοστικότητα, καθώς πάντα υποκρύπτεται μια ρευστή παθοφυσιολογία, που εύκολα μετακινείται από τη βελτίωση ως την επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς ή από την υποτροπή ως την ίαση (Ahuja et al., 2023).

Γενικός μέρος

1.Ορισμός και παθοφυσιολογία της σήψης

Η προσπάθεια για την απόδοση ενός ορισμού, που να περιγράφει το σύνδρομο της σήψης τοποθετείται κατά το έτος 1991. Έτσι ο πρώτος ορισμός του συνδρόμου που συντάχθηκε ως Sepsis-1, απλοϊκά ορίζει τη σήψη ως την κλινική συμπτωματολογία μιας λοίμωξης, που διαμορφώνεται στο κλινικό υπόβαθρο του SIRS (Systemic inflammatory responses syndrome). Το SIRS ή αλλιώς συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, περιγράφεται ως μια υπερβάλλουσα αμυντική απόκριση του οργανισμού, απέναντι σε έναν επιβλαβή παράγοντα, που αναπτύσσεται στο υπόβαθρο μιας σειράς επιβλαβών καταστάσεων, όπως η λοίμωξη, η χειρουργική επέμβαση, το βαρύ τραύμα, η οξεία φλεγμονή, η ισχαιμία ή ακόμα η ανάπτυξη μιας νεοπλασίας (Comstedtet al., 2009).

Περίπου μια δεκαετία αργότερα, το 2001, συντάχθηκε ένας νέος ορισμός, γνωστός ως Sepsis-2. Σε αυτόν τον ορισμό συμπεριελήφθησαν κλινικές εκδηλώσεις συναφείς με μια ενεργή ή υποκρύπτουσα λοίμωξη, εργαστηριακά ευρήματα σχετικά με τον αριθμό των λευκοκυττάρων, τις τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή και της προκαλσιτονίνης, αιμοδυναμικές διαταραχές, ευρήματα δυσλειτουργίας των ζωτικών οργάνων (νεφρική ή και ηπατική δυσλειτουργία ή και διαταραχές της πήξης) και ακόμα ευρήματα υποάρδευσης των ιστών (αυξημένο γαλακτικό οξύ ή μειωμένη αναπλήρωση των τριχοειδών) (Levy et al., 2003).

Μεταγενέστερα, σύμφωνα με την πρωτοβουλία «Surviving Sepsis Campaign (SSC): International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock: 2016», η σήψη τέθηκε εννοιολογικά σε ένα νέο πλαίσιο, που ορίζεται ως μια απειλητική για τη ζωή ανεπάρκεια οργάνων, που αιτιολογείται από τη σηπτική δράση ενός λοιμογόνου παράγοντα. Αυτός ο λοιμογόνος παράγοντας οδηγεί τελικά στην εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ ή σε άλλες περιπτώσεις η σήψη αποτελεί ένα σύνδρομο που αναπτύσσεται στον βαρέως πάσχοντα νοσηλευόμενο ασθενή στη ΜΕΘ. Ως παθοφυσιολογική διαταραχή στο υπόβαθρο της σήψης περιγράφεται το σηπτικό σοκ. Το σηπτικό σοκ ή σηπτική καταπληξία ορίζεται ως μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που έχει σαν χαρακτηριστικά την υπόταση, που απαιτεί τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών για τη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης >65 mmHg και τον προσδιορισμό των επιπέδων του γαλακτικού οξέος στο αίμα σε επίπεδα >2 mmol/L, παρά την επαρκή αναζωογόνηση με υγρά (Rhodes et al., 2017). Στη συγκεκριμένη τυπολογία αποδόθηκε σημασία στην έννοια της δυσλειτουργίας των οργάνων και στην υποκείμενη παθοφυσιολογία της απόκρισης του ξενιστή στην παγγένεση της σήψης. Παράλληλα σε αυτή την τυπολογία το σηπτικό σοκ επαναπροσδιορίστηκε ως υποσύνολο της σήψης, που

προσβάλλει τις φυσιολογικές κυκλοφορικές και κυτταρικές μεταβλητές και συνεπάγεται χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα (Singeretal., 2016).

Στο πεδίο της παθοφυσιολογίας, η σήψη περιγράφεται ως η φλεγμονώδης απόκριση του ξενιστή απέναντι σε έναν λοιμογόνο παράγοντα. Αυτή η απόκριση, θέτει το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα σε μια διερευνημένη ενεργοποίηση απέναντι σε παθογόνους παράγοντες, μέσω μιας διεργασίας, που περιγράφεται ως «πυροδότηση της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης». Στη συνέχεια παρατηρούνται μια σειρά από πολύπλοκες ανοσολογικές αντιδράσεις, που δεν έχουν πλήρως αποτυπωθεί. Χαρακτηριστικά σε ορισμένους ασθενείς επικρατεί η δυναμική απάντηση του οργανισμού απέναντι στο λοιμογόνο παράγοντα, ενώ σε άλλους ασθενείς επικρατεί η απορυθμισμένη και τοξική απάντηση που πυροδοτείται από το ανοσοποιητικό σύστημα (Opal&vanderPoll, 2015).

Η παθοφυσιολογία της σήψης περιλαμβάνει την προ- και την αντι-φλεγμονώδη απόκριση. Στην υποκείμενη φυσιολογία περιλαμβάνονται μια σειρά από δυναμικά φαινόμενα, που περιγράφονται με έννοιες όπως η «καταιγίδα των κυτοκινών», η «προσαρμοστική ανοσοαπόκριση» και η «ανοσολογική εξάντληση» (καταστολή της κυτταρικής ανοσίας) (Suarez-de-la-Rica&Maseda, 2022). Στο ίδιο σκηνικό η μικροαγγειακή δυσλειτουργία, προάγεται από τη βλάβη του ενδοθηλίου. Αυτή η διαταραχή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας, στην ομοιοστάση των μηχανισμών πήξης και στη διαμεσολάβηση των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών διεργασιών σηματοδότησης. Παράλληλα εξετάζεται ο ρόλος του γλυκοκάλυκα, που περιγράφεται ως ένα συστατικό της ενδοθηλιακής μεμβράνης που αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες (Gotts&Matthay, 2016). Αυτό το συστατικό διαμεσολαβεί σε διάφορες λειτουργίες, που έχουν σχέση με την αγγειακή διαπερατότητα, με την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, με την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και ακόμα με τη ρύθμιση της φλεγμονώδους - αντιφλεγμονώδους ανοσο-απόκρισης. Ουσιαστικά η βλάβη στη μορφο-λειτουργική ακεραιότητα του γλυκοκάλυκα (γνωστή ως «απόρριψη του γλυκοκάλυκα») λόγω οξειδωτικών παραγόντων, κυτοκινών, εξωτοξινών και βακτηριακών ενδοτοξινών, οδηγεί σε μικροαγγειακές διαταραχές, σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, σε ιστικό οίδημα και διαταραχές της ιστικής αιμάτωσης (Wiersinga&vanderPoll, 2022).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι η συχνότητα της σήψης αυξάνεται συνεχώς. Τα δεδομένα του 2017, πριν την πανδημία λόγω του κορονοϊού, που τα περιστατικά της σήψης κατέγραψαν μια γιγαντιαία έξαρση, έδειξαν περίπου 49 εκατομμύρια περιπτώσεις σήψης και 11 εκατομμύρια θανάτους που σχετίζονται με σήψη παγκοσμίως (Chiu&Legrand, 2021). Χωρίς αμφιβολία, στην αιτιολογία της σήψης και του σηπτικού σοκ διαμεσολαβούν μια σειρά από παράγοντες, που αφορούν τόσο τις ευρύτερες κοινωνικές και οικονομικές

συνθήκες, όσο και τα ατομικά χαρακτηριστικά του ατόμου. Αυτή η επιδημιολογική έξαρση της σήψης διαμορφώνεται υπό το πρίσμα μιας σειράς παραγόντων, που αλληλεπιδρούν με το σύγχρονο υγειονομικό πλαίσιο. Έτσι η αύξηση του γερασμένου πληθυσμού και το αυξημένο προσδόκιμο ζωής, η πρόοδος της ιατρικής και η επιβίωση σε ένα καθεστώς χρόνιας νόσου για πολλά χρόνια, η ευκολία προσέγγισης σε σύγχρονες θεραπείες (χειρουργικές επεμβάσεις, χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία), η μη τεκμηριωμένη και αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών και παράλληλα η αυξημένη αντοχή στα αντιβιοτικά, έχουν συντελέσει στην έξαρση του συγκεκριμένου απειλητικού συνδρόμου (Vakkalankaetal., 2018).

2.Το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής

Το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά έχει επισημανθεί από τα τέλη της δεκαετίας του 1950, όταν παρατηρήθηκε η ανάπτυξη αντοχής στη πενικιλίνη από στελέχη του *Staphylococcus aureus*. Για πολλά χρόνια αυτή η παρατήρηση δεν απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα. Ωστόσο σταδιακά το φαινόμενο εμφανίστηκε στο κλινικό προσκήνιο, γιγαντώθηκε και τελικά στη σύγχρονη εποχή αποτελεί ένα κρίσιμο ζήτημα για την υγειονομική περίθαλψη σχεδόν για όλες τις χώρες του κόσμου (Aslametal., 2018).

Εν προκειμένω, μια σειρά από μικροοργανισμοί, κυρίως βακτήρια, έχουν αναπτύξει την ικανότητα να αντιστέκονται και να επιβιώνουν απέναντι στη δραστικότητα των αντιβιοτικών, που προηγουμένως ήταν αποτελεσματικά και προκαλούσαν την αναστολή της επιβίωσης τους ή τη θανάτωση τους, ως μικροβιοστατικά ή ως μικροβιοκτόνα. Χωρίς αμφιβολία τα συγκεκριμένα παθογόνα αποτελούν υψηλού βαθμού απειλή, τόσο για τους νοσούντες στο περιβάλλον της κοινότητας, αλλά κυρίως για τους ασθενείς των νοσηλευτικών ιδρυμάτων και δευτερευόντως για τους φιλοξενούμενους σε δομές χρόνιας φροντίδας (Varelaetal., 2021).

Ως πολυανθεκτικά στελέχη κρίσιμης προτεραιότητας χαρακτηρίζονται ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA- Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*), τα ανθεκτικά στην καρβαπενέμη *Enterobacteriaceae* (CRE- Carbapenem-resistant *Enterobacterales*) και η πολυανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa*. Τα συγκεκριμένα στελέχη, μέσω της παρατεταμένης έκθεσης σε αντιμικροβιακές ουσίες, ανέπτυξαν σταδιακά βιοχημικούς, γενετικούς, λειτουργικούς και άλλους μηχανισμούς, με σκοπό να εξασφαλίσουν την επιβίωση τους (Lewis, 2020).

Στο κλινικό περιβάλλον, πρέπει να θεωρείται σημαντική η γνώση των πιθανών μηχανισμών αντίστασης των μικροβιακών στελεχών έναντι των αντιβιοτικών. Αυτή η γνώση επιτρέπει την αποφυγή των θεραπευτικών σφαλμάτων. Μια σειρά από μηχανισμοί έχουν ανιχνευθεί και καταγραφεί στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Εν προκειμένω, ως βασικός μηχανισμός αντίστασης αναφέρεται η γενετική μετάλλαξη. Μέσω αυτού του μηχανισμού, τα βακτήρια επιτυγχάνουν τη μεταφορά του γενετικού υλικού στην επόμενη γενιά, που προσανατολίζεται στη βάση της γενετικής μετάλλαξης και της επανακωδικοποίησης συγκεκριμένων γονιδίων, με σκοπό την αύξηση της επιβίωσης, μέσω της αντίστασης στα συγκεκριμένα αντιβιοτικά (Horwood, 2007). Ένας τέτοιος μηχανισμός αναπτύχθηκε από το στέλεχος MRSA. Η αντίσταση του στελέχους MRSA προκύπτει από την έκφραση του γονιδίου *mecA*, που παράγει μια πρωτεΐνη που δεσμεύει την πενικιλίνη (PBP2a) με χαμηλή συγγένεια για τις β-λακτάμες. Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος μπορεί επίσης να αποκτήσει το γονίδιο *VanA* από το *Vancomycin-resistant Enterococci*, ειδικά σε περιπτώσεις συν-λοίμωξης, αναπτύσσοντας έτσι μια σπάνια αντίσταση στη βανκομυκίνη (Ippolito&Cortegiani, 2023).

Παράλληλα η έρευνα έχει αναδείξει μια ποικιλομορφία στους μηχανισμούς αντίστασης των μικροβίων έναντι των αντιβιοτικών. Ενδεικτικά περιγράφονται ο μετασχηματισμός και η μεταγωγή, η ενζυματική αδρανοποίηση, οι αντλίες εκροής (τα βακτήρια αναπτύσσουν ειδικές αντλίες για να απομακρύνουν τη δραστική ουσία έξω από το κύτταρο), ή ακόμα η αλλαγή της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, ώστε να εμποδίζεται η πρόσληψη της αντιβιοτικής ουσίας εντός του βακτηριακού κυττάρου (Muteebetal., 2023). Σε άλλες περιπτώσεις παρατηρείται η μετάλλαξη των θέσεων στόχου. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται η μετάλλαξη των θέσεων στόχου των αντιβιοτικών, όπως οι ενζυμικές διεργασίες ή τα βακτηριακά ριβοσώματα στα οποία δεσμεύεται το αντιβιοτικό. Ουσιαστικά έχουν αναπτυχθεί μηχανισμοί που μεταβάλλουν τη θέση δέσμευσης του αντιβιοτικού, με αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας αυτού (Wilsonetal., 2020). Ως ένα άλλος μηχανισμός περιγράφεται ο σχηματισμός του βιοφίλμ. Ως βιοφίλμ ή βιομεμβράνη προσδιορίζεται μια δομημένη βακτηριακή πηγή, που ενσωματώνεται εντός μιας προστατευτικής μήτρας. Εντός αυτού του σχηματισμού τα βακτήρια αναπαράγονται και αναπτύσσουν μηχανισμούς αντίστασης, καθώς προστατεύονται από ένα ανθεκτικό περίβλημα, που εμποδίζει τη διείσδυση των αντιβιοτικών, καθιστώντας έτσι σχεδόν αδύνατο για τους αντιμικροβιακούς παράγοντες να φτάσουν και να σκοτώσουν τα βακτήρια (Michaelis&Grohmann, 2023).

Σε αυτό το βιολογικό υπόβαθρο, όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες προτρέπουν την ταχεία έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας στους ασθενείς με υποψία σήψης. Η συγκεκριμένη πρακτική βασίζεται στην χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας ευρέως φάσματος (χωρίς την επιβεβαίωση του παθογόνου παράγοντα). Ωστόσο αυτή η εμπειρική προσέγγιση αποτελεί το υπόβαθρο για την ανάπτυξη αντοχής των μικροβιακών στελεχών, καθώς αναπαράγονται εσφαλμένα φαινόμενα όπως η υποθεραπεία και η υπερθεραπεία. Παράλληλα παρέχεται στα μικροβιακά στελέχη η χώρο-χρονική δυνατότητα για την ανάπτυξη ενδογενούς αντοχής και επίκτητης προσαρμοστικής αντίστασης, με βάση τους παραπάνω μηχανισμούς (Salametal., 2023).

Τεκμηριωμένα πλέον, ο αυξανόμενος ρυθμός αντοχής στα αντιβιοτικά σχετίζεται άμεσα με σημαντικές επιπτώσεις, όπως η αύξηση της νοσηρότητας, η αύξηση της θνησιμότητας, η αύξηση του κόστους φροντίδας των ασθενών, ειδικά για το περιβάλλον της εντατικής θεραπείας(Zilahietal., 2016).

3.Η σημασία της πρώιμης αναγνώρισης της σήψης

Χωρίς αμφιβολία η σήψη πρέπει να υπολογίζεται ως μια επείγουσα ιατρική κατάσταση. Όπως συμβαίνει και σε άλλες επείγουσες και απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, έτσι και στη σήψη η έγκαιρη αναγνώριση και η ενδεδειγμένη και άμεση αντιμετώπιση από τις πρώτες ώρες θεωρείται ότι βελτιώνει τα αποτελέσματα για τον ασθενή (Damiani et al., 2015).

Η έγκαιρη αναγνώριση της σήψης σε ασθενείς που πιθανόν έχουν προσβληθεί από ένα λοιμογόνο παράγοντα, πρέπει να θεωρείται ως ζωτικής σημασίας παρέμβαση, με το σκεπτικό της ταχείας υποστήριξης και της αναστροφής της δράσης του λοιμογόνου παράγοντας στα αρχικά στάδια και συνεπώς της βελτίωσης της πρόγνωσης των ασθενών (Dellinger, 2015). Σε αυτό το στάδιο, από την κοινότητα ως την προσέλευση του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, απαιτείται να ανιχνευθούν ύποπτα δεδομένα και να τεθούν οι πρώτες υποψίες σχετικά με τη σηπτική κατάσταση. Εν προκειμένω, ειδικά εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου έχουν επιστρατευθεί για την αναγνώριση της σήψης, με το σκεπτικό του εντοπισμού των ύποπτων ασθενών και της πρώιμης έναρξης της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας, ώστε να βελτιωθούν οι όροι πρόγνωσης και επιβίωσης αυτής της ομάδας ασθενών (Mukherjee & Evans, 2017).

3.1.Οι κλίμακες SOFA και qSOFA

Επί του παρόντος η πρώιμη ανίχνευση της σήψης βασίζεται σε κλίμακες που πλέον θεωρούνται κλασσικές. Οι κατευθυντήριες οδηγίες μετά την γνωμοδότηση των ειδικών στο χώρο της εντατικής θεραπείας προτείνουν τη χρήση της κλίμακας SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) για την αναγνώριση των ασθενών υπό σήψη (Vincent et al., 1996; Singer et al., 2016). Η κλίμακα SOFA συντάχθηκε το 1994 και δημοσιεύτηκε το 1996. Η κλίμακα SOFA επεκτάθηκε στην κλινική πρακτική και υιοθετήθηκε ως ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα βαθμολόγησης στην εντατική θεραπεία των ενηλίκων με υποκείμενη σήψη (Ferreira et al., 2001). Η κλίμακα SOFA υπολογίζεται κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ και περιοδικά κάθε περίοδο 24 ωρών που ακολουθεί. Η κλίμακα SOFA μέσω μιας σύνθεσης βαθμολογιών, απεικονίζει το βαθμό δυσλειτουργίας έξι συστημάτων - οργάνων: καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, κεντρικό νευρικό σύστημα, ηπατική λειτουργία, νεφρική λειτουργία και ομοιόσταση της πήξης του αίματος. Κάθε παράμετρος βαθμολογείται από 0 έως 4. Οι αυξανόμενες βαθμολογίες αντικατοπτρίζουν μη φυσιολογική φυσιολογία και βιοχημεία ή ανάγκη για αυξανόμενο βαθμό παρέμβασης (Εικ. 1) (Vincent et al., 1998).

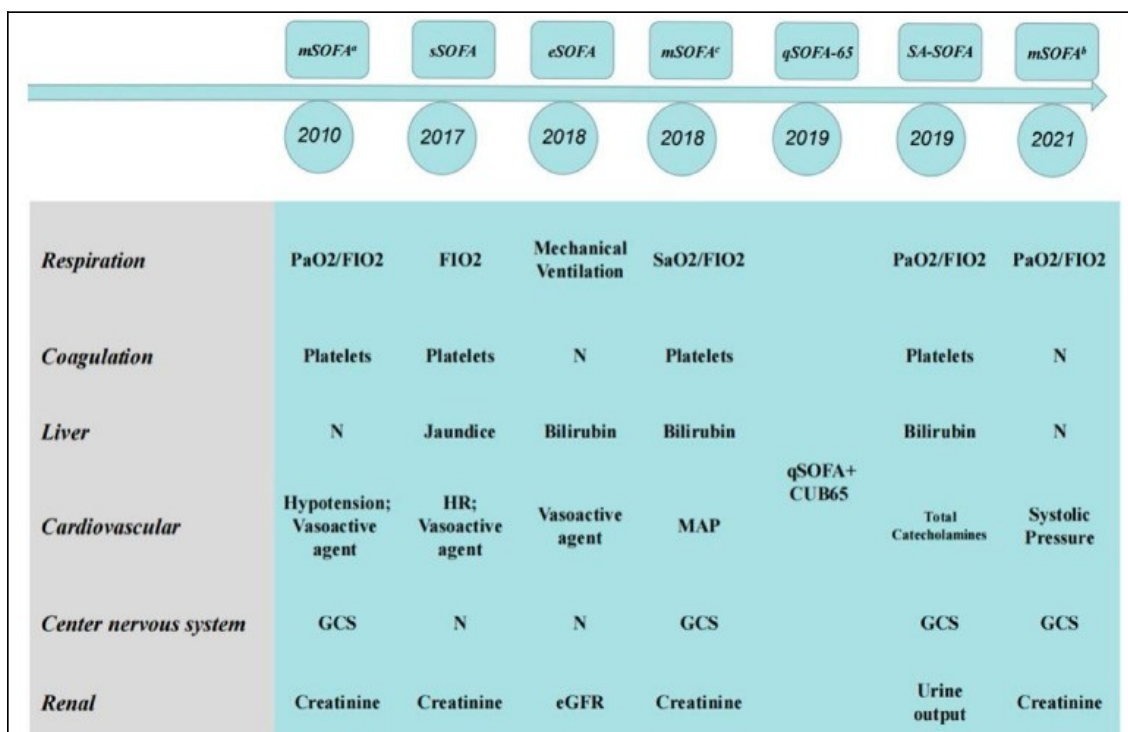
	Central nervous system	Cardiovascular system	Respiratory system	Coagulation	Liver	Renal function
Score	Glasgow coma scale	Mean arterial pressure OR administration of vasopressors required	PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg (kPa)]	Platelets (×10 ³ /μl)	Bilirubin (mg/dl) [μmol/L]	Creatinine (mg/dl) [μmol/L] (or urine output)
+0	15	MAP ≥ 70 mmHg	≥ 400 (53.3)	≥ 150	< 1.2 [< 20]	< 1.2 [< 110]
+1	13–14	MAP < 70 mmHg	< 400 (53.3)	< 150	1.2–1.9 [20–32]	1.2–1.9 [110–170]
+2	10–12	dopamine ≤ 5 μg/kg/min or dobutamine (any dose)	< 300 (40)	< 100	2.0–5.9 [33–101]	2.0–3.4 [171–299]
+3	6–9	dopamine > 5 μg/kg/min OR epinephrine ≤ 0.1 μg/kg/min OR norepinephrine ≤ 0.1 μg/kg/min	< 200 (26.7) and mechanically ventilated including CPAP	< 50	6.0–11.9 [102–204]	3.5–4.9 [300–440] (or < 500 ml/day)
+4	< 6	dopamine > 15 μg/kg/min OR epinephrine > 0.1 μg/kg/min OR norepinephrine > 0.1 μg/kg/min	< 100 (13.3) and mechanically ventilated including CPAP	< 20	> 12.0 [> 204]	> 5.0 [> 440] (or < 200 ml/day)

Εικόνα 1. Κλίμακα SOFA (Vincentetal., 1996)

Ουσιαστικά μέσω της κλίμακας SOFA ο κλινικός ιατρός επιχειρεί την αντικειμενική εκτίμηση της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων, από την φυσιολογικότητα ως την ανεπάρκεια, ως μια δυναμική διαδικασία, που έχει τα χαρακτηριστικά της εύκολης επαναληψιμότητας, της αναπαραγωγικότητας και της αξιοπιστίας (Morenoetal., 2023). Το σκεπτικό για την δημιουργία και την κλινική εφαρμογή της κλίμακας SOFA διαμορφώνεται υπό το πρίσμα της αξιολόγησης της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων, με τη χρήση απλών και αντικειμενικών δεικτών, οι οποίοι παρέχονται εύκολα στην πλειοψηφία των νοσηλευτικών ιδρυμάτων και δεν υπερβαίνουν το εύρος των εξετάσεων ρουτίνας στη μονάδα εντατικής θεραπείας (Vincentetal., 1996). Στην καθημερινή κλινική πρακτική, η χρήση της κλίμακας SOFA παρέχει μια αξιόπιστη μέθοδο κλινικής καθοδήγησης, στη βάση της ποσοτικοποίησης της δυσλειτουργίας των οργάνων. Σε αυτή τη βάση, οι κλινικοί ιατροί προσαρμόζουν το θεραπευτικό πλάνο και παρεμβαίνουν στοχευμένα στο επίπεδο της υποστηρικτικής φροντίδας. Παράλληλα η δυνατότητα της επαναληψιμότητας και η τυποποιημένη προσαγωγή και απόδοση των κλινικών δεδομένων, αποδεικνύουν ότι η κλίμακα SOFA υπολογίζεται ως ένα χρήσιμο εργαλείο διαστρωμάτωσης της σοβαρότητας και διαχρονικής παρακολούθησης του συνδρόμου της σήψης (Lambdenetal., 2019).

Στη βάση των τοπικών επιδημιολογικών και υγειονομικών δεδομένων, διάφορες χώρες έχουν αναπαράγει τροποποιημένες εκδόσεις της κλίμακας SOFA, στο πλαίσιο της προσαρμογής

στις ειδικές συνθήκες που επικρατούν σε κάθε περιοχή σε συνάφεια με τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα (Εικ. 2) (Wangetal., 2023).



Εικόνα 2. Τροποποιημένες εκδόσεις της κλίμακας SOFA (Wangetal., 2023).

mSOFA^a : American Medical Association, 2010

sSOFA: Φλόριντα (ΗΠΑ), 2017

eSOFA: The United States Centers for Disease Control and Prevention, 2018

mSOFA^c : Αυστραλιανή έκδοση, 2018

qSOFA-65: Έκδοση της Δημοκρατία της Κορέας, 2019

SA-SOFA: Γαλλική έκδοση, 2019

mSOFA^b : Ισπανική έκδοση, 2021.

Επιπρόσθετα για τον έγκαιρο εντοπισμό των ασθενών με ύποπτη λοίμωξη εκτός από το περιβάλλον της ΜΕΘ, προτάθηκε από τους Seymour και συν. (2016) η ταχεία έκδοση της κλίμακας SOFA (Quick SOFA). Η κλίμακα qSOFA περιγράφεται ως ένα απλοϊκό εργαλείο, που χρησιμοποιείται παρά την κλίνη του ασθενούς και διενεργείται στο χρονικό διάστημα των 2 λεπτών. Η κλίμακα qSOFA εκτιμά τρία στοιχεία: αναπνευστικός ρυθμός (RR) ≥ 22

αναπνοές ανά λεπτό, μεταβολή της νοητικής κατάστασης (Κλίμακα κώματος Γλασκώβης [GCS] < 15) και συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) < 100 mmHg. Μια βαθμολογία qSOFA ≥ 2 συσχετίζεται με αυξημένη προγνωστική αξία για την εκτίμηση της θνησιμότητας εκτός της ΜΕΘ (Εικόνα 3) (Fernando et al., 2018).

Assessment	qSOFA score
Low blood pressure (SBP ≤ 100 mmHg)	1
High respiratory rate (≥ 22 breaths/min)	1
Altered mentation (GCS ≤ 14)	1

Εικόνα 3. Κλίμακα qSOFA (Fernando et al., 2018).

Διάφορες ερευνητικές προσπάθειες έχουν επιχειρήσει να τεκμηριώσουν την αξιοπιστία της κλίμακας qSOFA ως εργαλείου πρώιμης εκτίμησης της σήψης. Τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Από διάφορες μελέτες αμφισβητείται η ευαισθησία αυτής της κλίμακας. Σε άλλες μελέτες τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την προβλεπτική αξία της κλίμακας qSOFA στην έκβαση της σήψης και αυτή η προγνωστική απόδοση τεκμηριώνεται ως συνεπής σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και σε διαφορετικές κλινικές ρυθμίσεις (Herwanto et al., 2019).

3.2. Οι βιοδείκτες στη σήψη

Οι βιοδείκτες μετρουσιώνουν αριθμητικά και ποσοτικά τα βιολογικά δεδομένα, σε σχέση με τα φυσιολογικά ή τα παθοφυσιολογικά φαινόμενα, που εξελίσσονται στον ανθρώπινο οργανισμό. Αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για τον εντοπισμό των διαταραχών και συνεισφέρουν καθοριστικά ή επικουρικά στον σχεδιασμό και στην παρακολούθηση της αποδοτικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ιδανικά ένας βιοδείκτης πρέπει να προσφέρει υψηλού βαθμού εξειδίκευση και ευαισθησία (Barichello et al., 2022). Ειδικότερα, σχετικά με το φαινόμενο της σήψης, ένας ιδανικός βιοδείκτης θα πρέπει να παρέχει ταχέως αποτελέσματα, καθώς το φαινόμενο της σήψης εξελίσσεται σε πολλές περιπτώσεις εντός λίγων ωρών, να μην απαιτεί υψηλές δαπάνες, να παρέχει τη δυνατότητα της επαναληψιμότητας, να διασφαλίζει αξιόπιστη απόδοση σε διαφορετικούς πληθυσμούς και κλινικές ρυθμίσεις και να αποτυπώνει σε πραγματικό χρόνο την εξέλιξη της σήψης και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Hunget al., 2020).

Εν προκειμένω, στη σήψη παρατηρείται η δυσλειτουργία των ζωτικών οργάνων, που εργαστηριακά απεικονίζεται με την αναγνώριση της διαταραχής των σχετικών βιοδεικτών. Συνεπώς οι βιοδείκτες αποκτούν σημαίνουσα αξία για το φαινόμενο της σήψης από την απαρχή της, κατά την εξέλιξη της, ως και την τελική έκβαση. Έτσι οι βιοδείκτες έχουν σημαντική αξία για τη διάγνωση της σήψης, για την έγκαιρη αναγνώριση της δυσλειτουργίας των οργάνων, για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής και για την αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών. Επιπρόσθετα οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται για τη φαινοτυπική διαστρωμάτωση των σηπτικών ασθενών ή ακόμα για τον καθορισμό της βραχυπρόσθεσης και της μακροπρόσθεσης πρόγνωσης των ασθενών (Yende et al., 2019). Με βάση τα παραπάνω χαρακτηριστικά, οι βιοδείκτες που έχουν σημαντική αξία για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της σήψης είναι: η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP-C-reactive protein), το γαλακτικό οξύ (lactic acid), τα Δ-διμερή (D-Dimers), η προκαλσιτονίνη (PCT-procalcitonin) και η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6).

3.2.1. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (φυσιολογικές τιμές 0.3 - 1.0 mg/dL)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP C-Reactive Protein) περιγράφεται ως ένας μη ειδικός δείκτης, που σχετίζεται μεταξύ άλλων και με τη φλεγμονή και έχει εκτενή χρήση στην κλινική πρακτική. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1930 από τους Tillet και Francis, ως μια πενταμερής πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 23 kDa. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι ένας εξαιρετικά ευαίσθητος δείκτης φλεγμονής, διαμορφώνεται σε πραγματικό χρόνο και παρουσιάζει σε πολλαπλάσιες τιμές σε εκδηλώσεις μόλυνσης ή φλεγμονής (Pathak & Agrawal, 2019).

Η CRP χρησιμεύει ως πολύτιμος βιοδείκτης για την έγκαιρη αναγνώριση της σήψης, με υψηλό βαθμό ευαισθησίας, υποδεικνύοντας ωστόσο περιορισμένη ειδικότητα. Σε ορισμένες βακτηριακές λοιμώξεις τα επίπεδα της αυξάνουν έως και 1.000 φορές στον ορό του πλάσματος. Τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα αυξάνονται από περίπου 1 μg/mL σε πάνω από 500 μg/mL εντός 24-72 ωρών από σοβαρές βλάβες των ιστών, όπως το τραύμα ή οι νεοπλασματικές προσβολές. Με την αποδρομή του λοιμογόνου ερεθίσματος, οι τιμές της CRP μειώνονται εκθετικά σε διάστημα 18-20 ωρών (Volanakis, 2001; Du Clos & Mold, 2004).

Πρέπει να σημειωθεί ότι μια σειρά από παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της CRP στον ορό του πλάσματος, όπως η ηλικία, το φύλο, η καπνιστική συνήθεια, η παχυσαρκία, το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ και η αρτηριακή υπέρταση. Τα μέσα επίπεδα της CRP στον ορό ενός υγιούς ατόμου κυμαίνονται στα 0,8 mg/L, αλλά αυτή η μέση τιμή διαμορφώνεται σε κάθε άτομο διαφορετικά, με βάση τους προαναφερόμενους παράγοντες και σε σχέση με τον πολυμορφισμό στο γονίδιο της CRP (Sproston & Ashworth, 2018).

Στο μικροπεριβάλλον της σήψης, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ως μια πρωτεΐνη οξείας φάσης, συντίθεται αποκλειστικά στο ήπαρ ως απόκριση στις κυτοκίνες, ιδιαίτερα στην ιντερλευκίνη-6. Τα επίπεδά της αρχίζουν να αυξάνονται 4-6 ώρες μετά από ένα φλεγμονώδες ερέθισμα, διπλασιάζονται κάθε 8 ώρες, κορυφώνονται στις 36-50 ώρες και εμφανίζουν χρόνο ημιζωής 19 ώρες. Τα επίπεδα της CRP δεν επηρεάζονται από ανοσοκαταστολτικούς παράγοντες (κορτικοστεροειδή ή ουδετεροπενία), από τη διαταραγμένη νεφρική λειτουργία ή τις μεθόδους νεφρικής υποκατάστασης και από υποκείμενη ηπατική κίρρωση (Pónoael., 2020).

Οι οδηγίες από σχετικούς οργανισμούς, όπως το SurvivingSepsisCampaign (SSC), υπογραμμίζουν τη σημασία της CRP ως σημαντικού βιοδείκτη στη διάγνωση και τη διαχείριση της σήψης (Evansetal., 2021). Ωστόσο, η περιορισμένη ειδικότητα και η αυξημένη ευαισθησία της δημιουργεί διαγνωστικές ανακρίβειες. Έτσι σε περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων, τραύματος ή αυτοάνοσων νοσημάτων, τα αυξημένα επίπεδα CRP δεν υποδηλώνουν απαραίτητα την παρουσία σήψης, καθώς σε πολλές περιπτώσεις η αύξηση αυτού του βιοδείκτη συνδέεται με άσηπτη φλεγμονή (Binnieetal., 2020). Αντίθετα, τα επίπεδα της CRP μπορεί να αναπαράγονται με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε εντοπισμένες λοιμώξεις, όπου η φλεγμονώδης αντίδραση διατηρείται σε χαμηλή ένταση και δεν αντανakλά σε σημαντικές αυξητικές τάσεις στα επίπεδα της CRP (Wuetal., 2015).

Επιπρόσθετα τα αυξημένα επίπεδα της CRP στον ορό του αίματος δεν θέτουν τη διαφοροποίηση μεταξύ βακτηριακών και ιογενών λοιμογόνων παραγόντων. Τα επίπεδα της CRP μπορεί να είναι αυξημένα λόγω βακτηριακών, ιογενών ή άλλων παραγόντων, θέτοντας έτσι εν αμφιβόλω την ειδικότητα του συγκεκριμένου βιοδείκτη (Largman-Chalamishetal., 2022). Εν κατακλείδι, στην κλινική πρακτική της σήψης, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη πρέπει να συνυπολογίζεται εντός ενός πλαισίου ειδικών και μη ειδικών βιοδεικτών, στη βάση της αμφισβητούμενης ειδικότητας, ώστε να αποκτά αξία στις στρατηγικές της διαχείρισης του σηπτικού ασθενούς (Litjosetal., 2024).

3.2.2. Το γαλακτικό οξύ (φυσιολογικές τιμές 0.50 – 2.20 mmol/L)

Το γαλακτικό οξύ ως βιοδείκτης αποτελεί μια ζωτικής σημασίας παράμετρο για το περιβάλλον της εντατικής θεραπείας, καθώς συνδέεται με την εκτίμηση της μεταβολικής κατάστασης του βαρέως πάσχοντα και την επάρκεια της άρδευσης των ιστών. Ως προϊόν αναερόβιας γλυκόλυσης, το γαλακτικό (ή το ανιόν που προκύπτει από τη διάσπαση του γαλακτικού οξέος) χρησιμεύει ως βιοδείκτης για την υποξία των ιστών. Η επιταχυνόμενη γλυκόλυση και ο μειωμένος μιτοχονδριακός μεταβολισμός προάγουν την παραγωγή γαλακτικού οξέος στους ιστούς (Gomez&Kellum, 2015). Τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος υποδεικνύουν κρίσιμες καταστάσεις, όπως η ιστική υποξία και υποάρδευση, ο

αναερόβιος μεταβολισμός και η μειωμένη κάθαρση του αυτού του οξέος από τον οργανισμό (Bakkeretal., 2013).

Η ημερήσια παραγωγή γαλακτικού οξέος υπολογίζεται σε 20 mmol/kg, κυρίως από ιστούς υψηλής γλυκόλυσης όπως οι σκελετικοί μύες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η παραγωγή και η κατανάλωση γαλακτικού οξέος διατηρούνται σε μια ισορροπία. Το γαλακτικό οξύ μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ (70% της κάθαρσης του γαλακτικού) και στους νεφρούς (Kushimotoet al.,2016).

Στον πρόσφατο αναθεωρημένο ορισμό για τη σήψη το γαλακτικό έχει προσλάβει σημαντική αξία ως βιοδείκτης. Η εκτίμηση των επιπέδων του γαλακτικού είναι εύκολα αναπαραγώγιμη και οι τιμές των επιπέδων του γαλακτικού στο αίμα πάνω >2 mmol/L θέτουν την υποψία της διάγνωσης της σηπτικής κατάστασης. Παράλληλα αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα γαλακτικού οξέος μεγαλύτερα από 4 mmol/L στο περιβάλλον της σήψης σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα (Ryooetal., 2018).

Ωστόσο, η εξέλιξη της υπεργαλακταιμίας στο περιβάλλον της σήψης διαμορφώνεται σε ένα περίπλοκο μικροπεριβάλλον, που εκφράζεται από την αυξημένη παραγωγή και από την μειωμένη απομάκρυνση του γαλακτικού. Εν πρώτοις πρέπει να σημειωθεί ότι η υποάρδευση των ιστών συνεπάγεται αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος, από το σημείο που το προσφερόμενο οξυγόνο (ως αποτέλεσμα της υποάρδευσης) δεν επαρκεί για να καλύψει τη ζήτηση των ιστών σε οξυγόνο, με αποτέλεσμα την κυτταρική δυσοξία και αύξηση των επιπέδων γαλακτικού οξέος. Επιπλέον η ικανότητα κάθαρσης του ήπατος κατά την σηπτική κατάσταση μειώνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων γαλακτικού στον αίμα. Τέλος, το γαλακτικό είναι ένας σημαντικός δείκτης της ανταπόκρισης του ασθενούς στην προσφερόμενη θεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι η μείωση των επιπέδων γαλακτικού συνδέεται με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία και γεννά τις προσδοκίες για τη βελτίωση της κατάστασης του (Casserlyetal., 2015).

3.2.3.Το D-Dimer (Δ-διμερή) (φυσιολογικές τιμές <250 μg/L ή <1,37 nmol/L)

Το σύνδρομο της σήψης μεταξύ άλλων διαταραχών συνδέεται με διαταραχές της αιμόστασης. Ο ασθενής στη ΜΕΘ νοσηλεύεται υπό καταστολή, ακινησία και φλεβική στάση. Τεκμηριωμένα η σηπτική κατάσταση προσβάλλει τη φυσιολογία του μηχανισμού της πήξης του αίματος, μέσω της ενεργοποίησης μια σειράς θρομβωτικών και φλεγμονωδών παραγόντων. Ο σηπτικός ασθενής στην καλύτερη περίπτωση μπορεί να εμφανίσει μια ήπια θρομβοπενία, ή υποκλινικά ή σοβαρά επεισόδια θρομβοεμβολικής νόσου και στο χειρότερο σενάριο διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Zhuet al.,2025).

Ειδικότερα η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC –Disseminatedintravascularcoagulation) περιγράφεται ως μια επιπλοκή της αιμόστασης, κατά την οποία παρατηρείται ευρεία ενεργοποίηση τόσο των αιμοπεταλίων, όσο και του καταρράκτη της πήξης, με αποτέλεσμα τη μαζική παραγωγή θρομβίνης, που τελικά εξελίσσεται σε μια κατάσταση διάχυτης θρόμβωσης και πολλαπλής ανεπάρκειας οργάνων. Αυτό το σύνδρομο εντοπίζεται περίπου στο 25 ως 50% των ασθενών με σήψη και μειώνει εξαιρετικά την επιβίωση του ασθενούς (Papageorgiouetal., 2018).

Τα δ-διμερή, ως προϊόντα αποικοδόμησης του ινώδους, αποτελούν ένα βιοδείκτη, που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της έντασης της σήψης. Ειδικότερα τα δ-διμερή χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της βέλτιστης δοσολογίας και διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής, για τον εντοπισμό των ασθενών με υψηλού βαθμού με προδιάθεση για θρομβοεμβολική νόσο και για την πρόωπη ανίχνευση της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (Schuppetal., 2023).

3.2.4.Η προκαλσιτονίνη (PCT) (φυσιολογικές τιμές < 0.10 ng/ml)

Η προκαλσιτονίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 116 αμινοξέων και το προϊόν mRNA του γονιδίου CALC-1, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 σε υγιή άτομα και παράγεται στα κύτταρα C του θυρεοειδούς. Η προκαλσιτονίνη αρχικά συντίθεται ως μια ανενεργή πρόδρομη πρωτεΐνη γνωστή ως προ-προκαλσιτονίνη (Xuetal., 2022). Η προσβολή του οργανισμού από βακτήρια θέτει σε ενεργοποίηση το ανοσοποιητικό σύστημα και ειδικότερα τα μακροφάγα και μονοκύτταρα, οδηγώντας στην απελευθέρωση κυτοκινών όπως IL-1, IL-6 και TNF-α. Με τη σειρά τους οι παραπάνω κυτοκίνες διεγείρουν την παραγωγή προκαλσιτονίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς, στους πνεύμονες, στο έντερο, στο λίπος και στους μύες, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων προκαλσιτονίνης στον ορό, η οποία συσχετίζεται θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου (Cuietal., 2019). Σε ιογενείς ή ήπιες βακτηριακές λοιμώξεις, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης παραμένουν σταθερά ή ελαφρώς αυξημένα. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων ή σήψης, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης αρχίζουν να αυξάνονται στις 3-4 ώρες μετά από το λοιμογόνο ερέθισμα, φτάνοντας εντός 24 ωρών σε δεκαπλάσιες ή πολλαπλάσιες τιμές (τιμές πιθανής λοίμωξης 0.10 – 0.50 ng/ml- τιμές σοβαρής λοίμωξης > 2.00 ng/ml) (Pónoetal., 2023).

Επιπλέον, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αποκλιμάκωση της αντιβιοτικής θεραπείας. Οι κλινικές οδηγίες συνιστούν τη διακοπή των αντιβιοτικών όταν τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μειώνονται κάτω από 0,5 ng/mL ή μειώνονται κατά 80% από τα μέγιστα μετρήσιμα επίπεδα. Εάν τα επίπεδα προκαλσιτονίνης παραμένουν υψηλά (<0,5 ng/mL), συνιστάται η συνέχιση ή η τροποποίηση της αντιβιοτικής θεραπείας (Khilnanietal., 2022).

Ουσιαστικά ο προσδιορισμός της προκαλσιτονίνης κατά τη διάρκεια της σήψης καθοδηγεί τη στοχευμένη αντιβιοτική θεραπεία, διαμορφώνει τη στρατηγική χορήγησης των αντιβιοτικών και κατά συνέπεια συμβάλλει στην περιττή χρήση αντιβιοτικών, στην ελαχιστοποίηση της ανάπτυξης της αντοχής στα αντιβιοτικά και στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών (Gregorianoetal., 2020).

3.2.5.Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (φυσιολογικές τιμές 1 έως 25 pg/mL)

Η IL-6 θεωρείται ένας σημαντικός προφλεγμονώδης παράγοντας. Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης η IL-6 προάγει την παραγωγή και την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των Β και των Τ κυττάρων και την παραγωγή ανοσοσφαιρινών. Φυσιολογικά τα επίπεδα της IL-6 ανευρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα, αλλά η προσβολή του οργανισμού από ένα λοιμογόνο παράγοντα αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της IL-6. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές της IL-6 παρουσιάζουν σημαντικές αυξήσεις σε μια σειρά από άλλες διαταραχές, όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι χειρουργικές επεμβάσεις ή το σοβαρό τραύμα (Vivasetal., 2021).

Η IL-6 παρουσιάζει ταχύτερη απόκριση στις λοιμώξεις από την CRP και την PCT, καθιερώνοντας τη φήμη της ως εξέχοντος πρώιμου βιοδείκτη για τη σήψη. Η IL-6 απελευθερώνεται κατά το πρώιμο στάδιο της ανοσολογικής αντίδρασης και φτάνει στο μέγιστο στο πλάσμα εντός 2 ωρών (χρόνος επαγωγής περίπου 20 λεπτά), συνδέοντας τις αυξημένες τιμές θετικά με τη σοβαρότητα και την πορεία της σήψης. Παρά το γεγονός ότι δεν έχει ενσωματωθεί παγκοσμίως στα πρωτόκολλα διαχείρισης της σήψης, αρκετές μελέτες έχουν τονίσει την προοπτική της αξίας ως βιοδείκτη της σήψης (Heetal., 2024).

3.2.6.Αξιολόγηση των βιοδεικτών

Ειδικά για το περιβάλλον της σήψης, η εκτίμηση της IL-6 προκρίνεται ως σημαντικός (προ)διαγνωστικός δείκτης. Για τον σηπτικό ασθενή, φαίνεται ότι τα επίπεδα της IL-6 παρουσιάζουν πρώιμη αύξηση, σε σχέση με τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης (PCT) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Η IL-6, ως πρώιμος δείκτης στη σήψη, μπορεί να συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση και στην πρώιμη έναρξη της θεραπείας, συμβάλλοντας σημαντικά στην απομάκρυνση του ασθενούς από το σηπτικό σοκ (Gamarra-Moralesetal., 2024).

Από την άλλη, σύμφωνα με τους Lee και συν. (2022), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και προκαλσιτονίνη (PCT) τίθενται σε μια βάση μειωμένης ειδικότητας, γεγονός που δεν θέτει σε υψηλή αξιοπιστία αυτούς τους βιοδείκτες για την πρώιμη διάγνωση της σήψης. Ιδιαίτερα σε ασθενείς σε μεγάλη ηλικία, συννοσηρότητες ή πρώιμες επισκέψεις, η κλινική εικόνα της σήψης δεν είναι σαφής και ξεκάθαρη ή ακόμα μπορεί να εκφράζεται με υποκλινικές εκδηλώσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα της CRP χωρίς

ταυτόχρονη μέτρηση άλλων βιοδεικτών, μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστέρηση της διάγνωσης και της διαχείρισης της σήψης και τελικά σε κακή κλινική έκβαση. Για το λόγο αυτό προτείνεται η συνδυαστική εκτίμηση των παραπάνω βιοδεικτών, παράλληλα με την εκτίμηση της IL-6.

Σύμφωνα με τους Yang και συν. (2023) για τη σήψη που συνδέεται με τη βακτηριαιμία, οι δείκτες C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), προκαλσιτονίνη (PCT), ιντερλευκίνες (IL), αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), ποσοστό ουδετερόφιλων (NE%), αριθμός των αιμοπεταλίων (PLT) και ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) έχουν σημαντική διαγνωστική αξία και αποτελούν ένα έγκυρο διαγνωστικό πλαίσιο για μια τέτοια κατάσταση.

4.Πρωτόκολλο εντοπισμού της εστίας της σήψης

Ο έγκαιρος έλεγχος της λοιμογόνου εστίας θεωρείται ένα σημαντικό στοιχείο για την έγκαιρη και επιτυχή θεραπεία της σήψης και της πρόληψης του σηπτικού σοκ. Ως στόχοι του εντοπισμού της εστίας της σήψης τίθενται η εξάλειψη του λοιμογόνου παράγοντα, ο έλεγχος της φλεγμονής και η αποκατάσταση της φυσιολογίας (Martínezetal., 2017). Αναπόφευκτα, η αναγνώριση της εστίας της σήψης συνδέεται στενά με την ίδια τη διαγνωστική διαδικασία κατά τη διερεύνηση ενός ασθενούς με υποψία σήψης. Υπό αυτή την παράμετρο, ο ασθενής υποβάλλεται σε ένα ενδεδειγμένο πρότυπο κλινικού, εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου (Martin-Loechesetal., 2019).

Τεκμηριωμένα, ο έλεγχος της εστίας της σήψης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διαχείριση της σήψης. Ο έλεγχος της εστίας περιλαμβάνει όλες τις ιατρικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται για την εξάλειψη της μόλυνσης και τον έλεγχο της φλεγμονής. Σε αυτές τις παρεμβάσεις περιλαμβάνονται επιθετικές πρακτικές, όπως η χειρουργική επέμβαση, ή πιο συντηρητικές πρακτικές, όπως οι διαδερμικές παρεμβάσεις ή η ακόμα η αφαίρεση μολυσμένων εμφυτευμένων ιατρικών συσκευών. Στόχος αυτών των παρεμβάσεων είναι να μειωθεί το βακτηριακό φορτίο από το σημείο της μόλυνσης, να αποφευχθεί η εξάπλωση της λοίμωξης πέρα από την αρχική θέση, να διακοπεί η απορρύθμιση της φυσιολογίας και να επανακτηθεί η ομοιοστασία του οργανισμού. Ως πρακτικές για τον έλεγχο της εστίας της σήψης περιγράφονται η αποστράγγιση, η παροχέτευση, ο χειρουργικός καθαρισμός, η αποσυμπίεση και η οριστική αποκατάσταση (De Waeleetal., 2022).

Το σκεπτικό πίσω από τον έλεγχο της εστίας της σήψης διαμορφώνεται στη βάση της διακοπής και του ελέγχου της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, που προκαλείται από τον λοιμογόνο παράγοντα. Ειδικότερα ο έλεγχος της εστίας της σήψης μειώνει αποτελεσματικά το βακτηριακό φορτίο με τον περιορισμό του μικροβιακού πληθυσμού των υπολειπόμενων παθογόνων από την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού σε συνδυασμό με την αντιμικροβιακή θεραπεία (De Waele, 2024).

Η αναζήτηση της εστίας του λοιμογόνου παράγοντα τίθεται στη βάση ενός πρωτοκόλλου, που ακολουθεί τα εξής βήματα:

1. Αναγνώριση της τοπικής επιδημιολογίας

Η σήψη μπορεί να εμφανιστεί ως επιπλοκή μιας λοίμωξης που συνδέεται με λοιμογόνους παράγοντες στην κοινότητα. Σε μια διαφορετική εκδοχή, η σήψη μπορεί να αναπτυχθεί στο νοσοκομειακό περιβάλλον από παθογόνα που ενδημούν σε δομές υγειονομικής περίθαλψης

ή στην χειρότερη περίπτωση να εκδηλωθεί σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, με υποκείμενη λοιμογόνο αιτία παθογόνα πολυανθεκτικά ενδονοσοκομειακά στελέχη βακτηρίων (Markwartetal., 2020).

Σαφώς, το εγγενές μικροπεριβάλλον της ΜΕΘ παρέχει το ιδανικό υπόστρωμα για τη δημιουργία μιας βακτηριακής τυπολογίας, που παρουσιάζει ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά και συγχρόνως προκαλεί σημαντική ευπάθεια στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Παράλληλα οι ασθενείς της ΜΕΘ παρουσιάζουν συχνά συννοσηρότητες, ανοσοκαταστολή και υποβάλλονται σε επεμβατικές διαδικασίες (Tureetal., 2022).

Αρκετές επιδημιολογικές έρευνες τεκμηριώνουν την επικράτηση των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, όπως η *Klebsiellapneumoniae*, η *Escherichiacoli*, η *Pseudomonasaeruginosa* και το *Acinetobacterbaumannii*. Μεταξύ των θετικών κατά Gram βακτηρίων, επικρατούν τα είδη *Staphylococcusaureus* και *Enterococcus* (Vincentetal., 2020: Gouel-Cheronetal., 2022). Τα ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά βακτήρια, όπως ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcusaureus* και ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *Enterococcus*, ανιχνεύονται συχνά σε σηπτικούς ασθενείς στο περιβάλλον της ΜΕΘ. Τα μυκητιασικά παθογόνα του είδους *Candida* και άλλα πιο σπάνια παθογόνα θα πρέπει να εξετάζονται σε συγκεκριμένες καταστάσεις, όπως σε ουδετεροπενικούς ασθενείς (Vendemiatoetal., 2015).

Ως πιο συχνές εστίες λοίμωξης θεωρούνται το αναπνευστικό σύστημα (πνευμονία, εμπύημα και απόστημα πνεύμονα), το ουροποιητικό σύστημα, το χοληφόρο σύστημα (χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα), το δέρμα και τα μαλακά μόρια, το κεντρικό νευρικό σύστημα ή στις ειδικές περιπτώσεις των ασθενών της ΜΕΘ σε ενδαγγειακούς καθετήρες ή σε άλλες εμφυτευμένες συσκευές (Thompsonetal., 2019).

2. Έλεγχος του προγενεστέρου ιατρικού ιστορικού του ασθενούς

Το ιστορικό του ασθενούς και η φυσική εξέταση προσανατολίζονται στην αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη σήψη και στοχεύουν στη διερεύνηση για πιθανές λοιμογόνες εστίες (Henriksenetal., 2015). Κατά τον έλεγχο του προγενέστερου ιστορικού του ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι ο χρόνος έναρξης της σήψης είναι συχνά απροσδιόριστος. Για τους ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, η σήψη μπορεί να εξελίσσεται τις προγενέστερες ώρες ή ημέρες. Για τους ασθενείς που νοσηλεύονται, η σήψη μπορεί να μην έχει διαγνωστεί, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που έχουν ιστορικό συνοδών νοσημάτων ή για όσους αναρρώνουν μετά από τραύμα ή χειρουργική επέμβαση. Ακόμα οι ασθενείς που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή, ο γηριατρικός πληθυσμός και οι ασθενείς που έχουν αναρρώσει από σήψη, δεν εμφανίζουν τυπικές εκδηλώσεις της φλεγμονώδους αντίδρασης (Cecconiatal., 2018).

Οι συννοσηρότητες που λειτουργούν ως υπόβαθρο για την ανάπτυξης της σήψης περιλαμβάνουν καταστάσεις, όπως τα νεοπλασματικά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια αναπνευστική νόσος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια ή η ηπατική νόσος. Η ηλικία άνω των 65 ετών συσχετίζεται με τη μείωση του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος, με τα Β και Τ κύτταρα να παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργικότητα. Επιπρόσθετα η πρόσφατη νοσηλεία στο νοσοκομείο και η έκθεση του ασθενούς σε ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά οργανισμούς θέτουν την υποψία μιας ενδονοσοκομειακής λοίμωξης (Iskanderetal., 2013).

3. Κλινική εξέταση του ασθενούς

Η ανθρώπινη απόκριση στη συστηματική λοίμωξη και τη φλεγμονή εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου, που κυμαίνεται από τη σήψη ως το σηπτικό σοκ και στην χειρότερη περίπτωση στην ανεπάρκεια της λειτουργίας πολλών ζωτικών οργάνων (MODS-MultipleOrganDysfunctionSyndrome). Η αυξημένη θερμοκρασία είναι ένα τυπικό σύμπτωμα της σήψης. Συγχρόνως η ταχύπνοια μπορεί είναι αποτέλεσμα της αντιρρόπησης της μεταβολικής οξέωσης ή να αποδοθεί στην προσβολή του αναπνευστικού κέντρου από φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Η ταχυκαρδία αποτελεί ένα κοινό σύμπτωμα στον σηπτικό ασθενή. Η ταχυκαρδία λειτουργεί αντιρροπιστικός μηχανισμός στο προκαλούμενο έλλειμμα του ενδοαγγειακού όγκου ή και στη μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα και σαφώς στην επιδεινούμενη αγγειοδιαστολή. Σε περισσότερο σοβαρές καταστάσεις παρατηρείται μεταβολή της ψυχικής ή της διανοητικής κατάστασης του ασθενούς. Αυτά τα μεμονωμένα συμπτώματα δεν είναι παθογνωμονικά για τη σήψη και μπορεί να υπάρχουν σε μια ποικιλία άλλων καταστάσεων (Montietal., 2015).

Αντίθετα, τα κλασικά συμπτώματα της σήψης μπορεί να απουσιάζουν σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες, όπως οι ηλικιωμένοι και οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς. Σε αυτές τις πληθυσμιακές ομάδες ενδέχεται να μην αναπτυχθούν τα τυπικά σημεία της σήψης, όπως πυρετός και λευκοκυττάρωση (Flaattenetal., 2017).

4. Κατευθυνόμενος απεικονιστικός έλεγχος

Στη σήψη ο απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει την απλή ακτινογραφία θώρακος, ή τον υπερηχογραφικό έλεγχο ή περισσότερο σύνθετες εξετάσεις όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία. Η ακτινογραφία θώρακος εύλογα θεωρείται μια εξέταση ρουτίνας, καθώς αποτελεί τη βασική προσέγγιση για την εκτίμηση της κατάστασης του αναπνευστικού συστήματος. Ωστόσο αποτελεί μια στατική εξέταση, που διαμορφώνεται στη βάση των ποιοτικών χαρακτηριστικών της εικόνας και σαφώς υπολείπεται σε ακρίβεια (Lohan, 2019).

Η διαγνωστική αξία της αξονικής τομογραφίας για τον εντοπισμό της εστίας της λοίμωξης είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Σε σύντομο χρόνο, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε αξονική τομογραφία με πολλαπλές τομές διαφόρων περιοχών του σώματος (Pescatori et al., 2018).

5. Εργαστηριακή τεκμηρίωση

Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο της αιματολογικής εικόνας του ασθενούς (αριθμός λευκοκυττάρων, ερυθροκυττάρων, αιμοπεταλίων), την εκτίμηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), τον έλεγχο της πηκτικότητας του αίματος [χρόνος προθρομβίνης (PT) χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) και d-dimer], τον έλεγχο της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας, τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στο πλάσμα καθώς και την ανάλυση των ούρων. Η δειγματοληψία του αρτηριακού αίματος μπορεί να εκτιμήσει την οξεοβασική ισορροπία και δευτερογενώς την υποαιμάτωση των ιστών με την εκτίμηση της γαλακτικής οξέωσης (De Waele & Sakr, 2019).

Για τον έλεγχο της σηψαιμίας λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος από περιφερική φλέβα και από κεντρικό φλεβικό καθετήρα, εάν υπάρχει. Επίσης λαμβάνονται καλλιέργειες ούρων, κοπράνων, βρογχικών εκκρίσεων (για αναπνευστικά συμπτώματα) και δέρματος και μαλακών ιστών (για δερματικό απόστημα, έλκος ή παροχέτευση). Οι καλλιέργειες εγκεφαλονωτιαίου, αρθρικού, υπεζωκοτικού και περιτοναϊκού υγρού λαμβάνονται σύμφωνα με τις ενδείξεις (Gauer et al., 2020).

Ειδικότερα οι καλλιέργειες αίματος επιχειρούν την απομόνωση του λοιμογόνου παράγοντα. Συνίσταται η λήψη 2-3 δειγμάτων αίματος σε ειδικά φιαλίδια με θρεπτικό υλικό, τόσο για αερόβια, όσο και για αναερόβια στελέχη. Η διαδικασία πραγματοποιείται με άσηπτες συνθήκες, υπό τον φόβο της δευτερογενούς επιμόλυνσης, από διαφορετικές περιοχές πριν από την έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας (Cockerill et al., 2004).

Κάθε σημείο λήψης δείγματος θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία φορά και εάν υπάρχει υποψία λοίμωξης που σχετίζεται με τον καθετήρα, θα πρέπει επίσης να ληφθεί δείγμα αίματος από τον αντίστοιχο καθετήρα και να σταλεί για μικροβιολογικό έλεγχο. Η συλλογή τριών ζευγών δειγμάτων καλλιέργειας αίματος είναι δυνατή μέσα σε λίγα λεπτά και είναι επαρκής για τον εντοπισμό του παθογόνου στο 90% των περιπτώσεων βακτηριαιμίας (Zadroga et al., 2013).

Η συμβατική αναγνώριση των βακτηρίων από τη διεξαγωγή της χρώσης κατά Gram, ως την βακτηριακή ταυτοποίηση και τη δοκιμή ευαισθησίας μπορεί να διαρκέσει έως και 72 ώρες (Scerbo et al., 2016). Αναμφίβολα το σημαντικότερο μειονέκτημα της ταυτοποίησης των λοιμογόνων παραγόντων μέσω των αιμοκαλλιεργειών είναι η λανθάνουσα περίοδος από τη λήψη των δειγμάτων τα τελικά αποτελέσματα. Έτσι για την ταυτοποίηση του παθογόνου

παράγοντα απαιτούνται 18–24 ώρες και για την δοκιμασία της ευαισθησίας απαιτούνται ως και 72 ώρες (Giulianoetal., 2019).

5.Πρωτόκολλο διαχείρισης των υγρών στον ασθενή με σήψη

Η αναζωογόνηση με υγρά περιγράφεται στις απαρχές της ιατρικής, πριν την ανακάλυψη των αντιβιοτικών, όταν στην επιδημία της χολέρας της δεκαετίας του 1830, χορηγήθηκαν για πρώτη φορά ενδοφλέβια υγρά, με σκοπό την υποκατάσταση των απωλειών λόγω της προκαλούμενης διάρροιας (Cosnett, 1989). Με σύγχρονους όρους, η αναζωογόνηση με υγρά επιδιώκει τη διόρθωση της υποογκαιμικής κατάστασης, με στόχο την αύξηση της καρδιακής παροχής και κατά συνέπεια της πίεσης άρδευσης των ιστών και τη βελτίωση της μεταφοράς οξυγόνου στα κύτταρα (Daniels, 2011).

Στον ασθενή με σήψη η ισορροπημένη κατανομή των υγρών διαμορφώνεται υπό μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση οργάνων και συστημάτων, που τελικά ρυθμίζουν την καρδιακή παροχή, την φλεβική πίεση, την πίεση του δεξιού κόλπου, την καρδιακή συσταλτικότητα και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (Ueyama&Kiyonaka, 2017). Επιπρόσθετα, στον σηπτικό ασθενή η κατανομή των υγρών εντός των διαμερισμάτων του οργανισμού διαμορφώνεται σε ένα έντονα παθοφυσιολογικό περιβάλλον. Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας, που ρυθμίζει την διαπερατότητα της αγγειακής μεμβράνης υφίσταται σημαντική βλάβη, με τελικό αποτέλεσμα τη συσσώρευση ύδατος στον διάμεσο χώρο, θέτοντας σε δυσλειτουργία ζωτικά όργανα, όπως οι πνεύμονες, οι νεφροί και η καρδιά (Claure-Del Granado&Mehta, 2016).

Αναλύοντας διεξοδικότερα το ρυθμιστικό σκεπτικό της αναζωογόνησης με υγρά, μπορεί να ειπωθεί ότι μέσω της ρυθμισμένης χορήγησης υγρών, επιδιώκεται η επαναφορά στην φυσιολογική ομοιοστασία, με την επιδίωξη της ανατροπής της παθοφυσιολογίας της σήψης. Σε ένα γενικό πλαίσιο επιδιώκεται η αύξηση της καρδιακής παροχής, με επακόλουθο στόχο τη βελτίωση της ιστικής άρδευσης, παράλληλα με τη μείωση του κινδύνου της ιστικής υποξίας ή ακόμα χειρότερα της ισχαιμικής βλάβης. Επιπρόσθετα η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου λειτουργεί υποστηρικτικά για τη νεφρική λειτουργία, καθώς αποτελεί βασικό υπόβαθρο για τη βελτίωση της διούρησης και κατά συνέπεια της κάθαρσης των μεταβολικών αποβλήτων της σήψης. Σαφέστατα, η αναζωογόνηση με υγρά συμβάλλει στη σταθεροποίηση της ηλεκτρολυτικής και της οξεοβασικής ισορροπίας, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης (Ueyama&Kiyonaka, 2017). Σε επίπεδο ιστικής μικροκυκλοφορίας, η αναζωογόνηση με υγρά στοχεύει στη διατήρηση της μικροαγγειακής ακεραιότητας και της ενδοθηλιακής λειτουργίας, αποτρέποντας τη δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού και μειώνοντας το οίδημα των ιστών. Όλα τα παραπάνω λειτουργούν σωρευτικά για την αποκατάσταση της παροχής οξυγόνου και την προσφορά των θρεπτικών συστατικών στους ιστούς, παράγοντες απαραίτητοι για την αντιμετώπιση της κρίσιμης ασθένειας και της σήψης (Lundy&Trzeciak, 2009).

5.1.Επιλογή του κατάλληλου υγρού

Η χορήγηση των υγρών στους ασθενείς με σήψη πρέπει να τεκμηριώνεται με βάση τις φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των χορηγούμενων σκευασμάτων, υπό την προοπτική της αρχής των «τεσσάρων D» (drug, dosing, duration and de-escalation) ή φάρμακο, δοσολογία, διάρκεια και αποκλιμάκωση. Στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των υγρών περιλαμβάνονται η ωσμωτικότητα, η τονικότητα, το pH, οι προσφερόμενοι ηλεκτρολύτες και τα περιεχόμενα μεταβολικά συμπληρώματα (Malbrainetal., 2015).

Ως ιδανικό ενδοφλέβιο υγρό για τον σηπτικό ασθενή θεωρείται αυτό που προσομοιάζει την ωσμωτικότητα του πλάσματος του αίματος, αυξάνει τον ενδοαγγειακό όγκο και την καρδιακή παροχή και βελτιώνει την αιμάτωση των ιστών, χωρίς να προκαλεί ιστικό οίδημα, ενώ ταυτόχρονα είναι οικονομικά αποδοτικό. Ωστόσο αυτό το σκεύασμα δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμα (Brown &Semler, 2019). Τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα υγρά ταξινομούνται ανάλογα με τη σύνθεσή τους σε κρυσταλλοειδή και κολλοειδή διαλύματα. Τα κρυσταλλοειδή συνιστώνται ως υγρά αναζωογόνησης πρώτης γραμμής σε ασθενείς με σήψη καθώς είναι φθηνά, ευρέως διαθέσιμα και οδηγούν σε λιγότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Caseyetal., 2018).

Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα έχουν την ικανότητα να μετακινούνται μέσω των ημιδιαπερατών μεμβρανών στους διακυτταρικούς και ενδιάμεσους χώρους του οργανισμού. Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα ταξινομούνται με βάση την τονικότητα με υποτονικά, ισοτονικά ή υπερτονικά. Τα κρυσταλλοειδή είναι τα πιο συχνά χορηγούμενα ενδοφλέβια υγρά στις ΜΕΘ, με τον φυσιολογικό ορό (0,9% χλωριούχο νάτριο) να έχει πρωταγωνιστική θέση (Hahn, 2020). Ειδικά για το ζήτημα της σήψης, ένδειξη έχουν τα ισοτονικά κρυσταλλοειδή (0,9% χλωριούχο νάτριο, διάλυμα Ringer, διάλυμα Plasmalyte). Αντίθετα αντένδειξη έχουν τα υποτονικά (5% δεξτρόζη, 0,45% χλωριούχο νάτριο) και τα υπερτονικά διαλύματα (3% χλωριούχο νάτριο) (Hammondetal., 2017).

Τα ισοτονικά κρυσταλλοειδή ταξινομούνται σε ισορροπημένα ή μη ισορροπημένα. Ο φυσιολογικός ορός ή 0,9% χλωριούχο νάτριο είναι το πρότυπο «μη ισορροπημένο» κρυσταλλοειδές, με συγκέντρωση νατρίου 154 mmol/L και χωρίς να περιέχει κάποιο οργανικό ανιόν, που να λειτουργεί ως ρυθμιστικό διάλυμα οξέος-βάσης. Αντίθετα, τα υπόλοιπα κρυσταλλοειδή (γαλακτικό Ringer's, διάλυμα Hartmann και Plasmalyte) ταξινομούνται στην κατηγορία «ισορροπημένα». Τα συγκεκριμένα σκευάσματα υγρών περιέχουν ηλεκτρολύτες σε διάφορες συγκεντρώσεις, αλλά και οργανικά ανιόντα (διττανθρακικό, γαλακτικό, οξικό ή γλυκονικό), που λειτουργούν ρυθμιστικά στην οξεοβασική ισορροπία (Brown &Semler, 2019).

Αντίθετα με τα κρυσταλλοειδή, τα κολλοειδή διαλύματα περιέχουν μεγαλομοριακές ενώσεις, που δεν διαπερνούν τις ημιδιαπερατές μεμβράνες του οργανισμού. Βασικό χαρακτηριστικό τους είναι η βελτιωμένη αύξηση του ενδαγγειακού όγκου. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται η ανθρώπινη λευκωματίνη και τα ημισυνθετικά κολλοειδή (άμυλα, ζελατίνες και δεξτράνες) (Lira&Pinsky, 2014).

Η λευκωματίνη αντιπροσωπεύει περίπου το 50% των πρωτεϊνών του πλάσματος και θεωρείται ως ο ρυθμιστικός παράγοντας της ογκοτικής πίεσης, διαδραματίζοντας κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της δυναμικής των μικροαγγειακών υγρών. Η φυσιολογική συγκέντρωση της λευκωματίνης στο πλάσμα κυμαίνεται μεταξύ 35 και 55 g/L, που αντιστοιχεί περίπου σε 0,54–0,85 mmol/L (Caironi&Gattinoni, 2009: Caironietal., 2015). Η λευκωματίνη έχει θέση στην αναζωογόνηση του ασθενούς με σήψη, ειδικά για τους ασθενείς που απαιτούν αναζωογόνηση με μεγάλες ποσότητες υγρών, με το σκεπτικό της μείωσης των χορηγούμενων ποσοτήτων. Ωστόσο δεν έχει διευκρινιστεί το όριο χορήγησης της λευκωματίνης και η προτεινόμενη συγκέντρωση του χορηγούμενου διαλύματος (5%, 20%, 25%) (Caironietal., 2014).

Τα ημισυνθετικά κολοειδή (ζελατίνες, δεξτράνες και υδροξυαιθυλάμυλο) έχουν τεκμηριωμένα ενοχοποιηθεί για μια σειρά από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ο αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής βλάβης, οι αλλεργικές αντιδράσεις και οι διαταραχές της πήξης του αίματος. Σε αυτή τη βάση, πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την αντένδειξη της χορήγησης των παραπάνω διαλυμάτων στον ασθενή με σήψη (Guidetetal., 2012: Zarychanskiet al.,2013).

5.2. Πρωτόκολλα χορήγησης υγρών στον ασθενή με σήψη

Μια σειρά από πρωτόκολλα έχουν εφαρμοστεί για την αναζωογόνηση των σηπτικών ασθενών. Τα περισσότερα πρωτόκολλα ακολουθούν μια κοινή λογική, με μικρές παρεκκλίσεις, στη βάση μιας λογικής πρακτικής, που τεκμηριώνεται σε 4 φάσεις: αναζωογόνηση, βελτιστοποίηση, σταθεροποίηση και αποκλιμάκωση (ή ROSE: Resuscitation, Optimization, Stabilization and Evacuation (De-Resuscitation) (Vincent& De Backer, 2013).

5.2.1.Πρώτη φάση: Αναζωογόνηση

Στους ασθενείς με σήψη και κυρίως στους ασθενείς με σηπτικό σοκ, η αιμοδυναμική σταθεροποίηση με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών αποτελεί μια παρέμβαση ζωτικής σημασίας. Σε αυτή την αρχική φάση, συνήθως κατά τις πρώτες 3-6 ώρες, η αναζωογόνηση με υγρά στοχεύει στη διατήρηση της ομοιόστασης και στην αποτροπή της παθοφυσιολογικής εξέλιξης της σήψης. Οι τρόποι χορήγησης των υγρών σε αυτή την πρώιμη φάση έχουν αποτελέσει

θέμα μεγάλης συζήτησης και αντιπαράθεσης. Οι αναθεωρημένες οδηγίες του SurvivingSepsisCampaign υποστηρίζουν τη χορήγηση ενδοφλεβίως υγρών, εντός των 3 πρώτων ωρών από τη διάγνωση της σήψης, με ρυθμό 30 ml/kg, προκειμένου να αναταχθεί η υπόταση που σχετίζεται με τη σήψη ($\text{MAP} < 65 \text{ mmHg}$) ή να μειωθεί το γαλακτικό σε τιμές κάτω των 4 mmol/L (Levyetal., 2018). Αυτή η θεραπευτική πρακτική έχει σαν σκοπό να αυξήσει τόσο τη μακροαγγειακή αιμάτωση, όπως διαμορφώνεται από τον δυσμενώς επηρεασμένο όγκο παλμού και την έκπτωτη καρδιακή παροχή, όσο και τη μικροαγγειακή αιμάτωση (τριχοειδική ροή), με σκοπό να αντιστρέψει την παθοφυσιολογία της σήψης (Cineletal., 2020).

Σε μια διαφορετική προσέγγιση, προτείνεται η εξατομικευμένη χορήγηση υγρών για κάθε ασθενή χωριστά, με βάση τις ανάγκες του ασθενούς και το υποκείμενο ιστορικό υγείας (Saugeletal., 2016). Με βάση το σκεπτικό της εξατομικευμένης πρακτικής, στον ασθενή με σήψη χορηγούνται όγκοι (βλωμοί) υγρών, με το σκεπτικό της ανάταξης της υπογκαιμίας και της υπότασης και βελτίωσης της μικροκυκλοφορίας. Τυπικά προτείνεται η χορήγηση 500–1000 mL, σε χρονικό διάστημα 15 min ή 250 ml σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο. Ο ελάχιστος όγκος υγρού που μπορεί να αυξήσει την αντίστροφη πίεση της φλεβικής επιστροφής υπολογίζεται σε 4 mL/kg (Ayaetal., 2017).

Αν και έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών τύπων υγρών στα αποτελέσματα των σηπτικών ασθενών, δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα με ασφάλεια και αξιοπιστία η βέλτιστη λύση, λόγω της χαμηλής ποιότητας των υπαρχόντων στοιχείων. Σε αυτή τη βάση, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του SurvivingSepsisCampaign συνιστούν ανεπιφύλακτα ως βέλτιστη επιλογή τη χορήγηση των κρυσταλλοειδών υγρών ως παρέμβαση αναζωογόνησης πρώτης γραμμής και προτείνουν περαιτέρω τη χορήγηση των ισορροπημένων υγρών (έναντι των μη ισορροπημένων) για τη διαχείριση των ασθενών με σήψη ή σηπτικό σοκ (Evansetal., 2021).

Παράλληλα με αυτές τις παρεμβάσεις, τίθεται ως αναγκαιότητα της εκτίμησης της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων, μέσω μιας δέσμης παρεμβάσεων αιμοδυναμικής παρακολούθησης (ή αιμοδυναμικό monitoring). Ως βασικές παρεμβάσεις αιμοδυναμικής παρακολούθησης προτείνονται η εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης με παρεμβατικές μεθόδους (καθετηριασμός αρτηρίας), με σκοπό την επίτευξη ενός στόχου μέσης αρτηριακής πίεσης ($\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($\text{DAP} \geq 45 \text{ mmHg}$). Συμπληρωματικά σε αυτή τη φάση η κλινική αξιολόγηση αποκτά σημαντική αξία. Η υπόταση, η ταχυκαρδία ή η βραδυκαρδία, η περιφερική αγγειοσύσπαση με το κρύο δέρμα, ο αυξημένος χρόνος αναπλήρωσης τριχοειδών και η ολιγουρία, θεωρούνται σημαντικά συστατικά αξιολόγησης της παρέμβασης, καθώς υποδεικνύουν την επάρκεια της αιμάτωσης

των ιστών. Ωστόσο αυτά τα δεδομένα δεν παρέχουν υψηλού βαθμού αξιοπιστία, για ένα τόσο σοβαρό ζήτημα. Για το σκοπό αυτό, επιστρατεύονται μια σειρά από εξειδικευμένα εργαλεία παρακολούθησης. Αυτά τα εργαλεία έχουν σαν αποστολή να αποτυπώσουν ειδικές παραμέτρους, που σχετίζονται με την αιμοδυναμική κατάσταση. Έτσι μέσω εξειδικευμένων παρεμβάσεων προτείνεται η παρακολούθηση παραμέτρων όπως ο κορεσμός του οξυγόνου στο φλεβικό αίμα (SvO_2 - Mixed Venous Blood Oxygen Saturation), η παροχή οξυγόνου (DO_2 - Oxygen Delivery), η κατανάλωση του οξυγόνου στο σώμα (VO_2 - Oxygen Consumption), η καρδιακή παροχή (CO - Cardiac Output), η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης (Hb - Hemoglobin Concentration) και ο κορεσμός οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (SaO_2 - Arterial Blood Oxygen Saturation) (Valeanu et al., 2021).

Οι πιο σύγχρονες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την παρακολούθηση του σηπτικού ασθενούς με μια σειρά από δυναμικές μεταβλητές, όπως η παρακολούθηση της διακύμανσης της πίεσης παλμού (PPV - Pulse Pressure Variation) ή της διακύμανσης του όγκου παλμού (SVV - Stroke Volume Variation). Αυτές οι δυναμικές μεταβλητές θέτουν σε πραγματικό χρόνο την εκτίμηση της ανταπόκρισης του σηπτικού ασθενούς στην χορήγηση των υγρών (Virág et al., 2021).

Όλες οι παραπάνω πρακτικές παρακολούθησης εμπίπτουν σε ένα πεδίο ενδείξεων, αντενδείξεων και πιθανών παρενεργειών. Πλέον στο κλινικό προσκήνιο πρωτεύουσα αξία έχουν οι μη επεμβατικές μέθοδοι παρακολούθησης, με πρωταγωνιστικό ρόλο να έχει η υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση. Αυτή η παρέμβαση εφαρμόζεται ταχύτητα, παρά την κλίση του ασθενούς και εξειδικεύει το αιμοδυναμικό προφίλ, με μια σειρά από κλινικές πληροφορίες, σχετικά με τη συνολική καρδιακή απόδοση, την αποτελεσματικότητα της προφόρτισης με υγρά, την καρδιακή παροχή, το βαθμό της καρδιακής συσταλτικότητας ή ακόμα τη λειτουργία των καρδιακών βαλβίδων (Teboul, 2022).

Τέλος ως μια απλή και πρακτική παρέμβαση προτείνεται η δοκιμασία της παθητικής ανύψωσης των κάτω άκρων, ως μια παρέμβαση αξιολόγησης της προφόρτισης με υγρά, όπως προτείνεται και από τις οδηγίες του Surviving Sepsis Campaign. Σε αυτή τη δοκιμασία, τα πόδια του ασθενούς ανυψώνονται στις 45° , ενώ ο κορμός βρίσκεται σε οριζόντια θέση. Σε αυτή τη θέση, η φλεβική επαναφορά του αίματος προς την καρδιά μιμείται την αύξηση της φλεβικής προφόρτισης, που εκτιμάται ως θετική, όταν παρατηρείται τουλάχιστον 10% αύξηση της καρδιακής παροχής. Η συγκεκριμένη πρακτική δεν έχει παρενέργειες και ουσιαστικά λειτουργεί ως υποκατάσταση της χορήγησης των υγρών, με το σκεπτικό της πρόληψης των επιπλοκών της υπερφόρτισης με υγρά (Monnet & Teboul, 2015).

5.2.2. Δεύτερη φάση: Βελτιστοποίηση

Σε αυτή τη φάση, ο ασθενής δεν βρίσκεται πλέον σε άμεσο κίνδυνο για τη ζωή του, αλλά βρίσκεται σε ένα στάδιο επισφαλούς αντιρρόπησης και ανασχεσης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της σήψης, πριν από το στάδιο του σηπτικού σοκ ή της υποτροπής. Κάθε διαδικασία που αναφέρεται στη χορήγηση των υγρών πρέπει να ελέγχεται και να τιτλοποιείται προσεκτικά, με στόχο τη βελτιστοποίηση της καρδιακής λειτουργίας για τη βελτίωση της αιμάτωσης των ιστών με απώτερο στόχο τον μετριασμό της δυσλειτουργίας οργάνων (Brown & Semler, 2019).

5.2.3. Τρίτη φάση: Σταθεροποίηση

Η σταθεροποίηση αντικατοπτρίζει το κομβικό σημείο κατά το οποίο ο ασθενής βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση και έχει διαφύγει τον κίνδυνο. Ουσιαστικά σε αυτή τη φάση η χορήγηση των υγρών έχει σαν σκοπό να καλύψει τις ημερήσιες ανάγκες του ασθενούς. Αυτές οι ανάγκες πλέον εκτιμώνται μέσα από το ημερήσιο ισοζύγιο υγρών (αποβαλλόμενα και προσλαμβανόμενα σε διάστημα 24 ωρών) και ακόμα μέσα από ένα αθροιστικό ισοζύγιο των υγρών σε μια ευρύτερη χρονική περίοδο (Hoste et al., 2014). Στα προσλαμβανόμενα υγρά περιλαμβάνονται τα υγρά αναζωογόνησης και τα υγρά συντήρησης. Στα αποβαλλόμενα υγρά περιλαμβάνονται τα ούρα, τα υγρά υπερδιήθησης, οι απώλειες από τον τρίτο χώρο και ιδανικά οι άδηλες απώλειες, που ωστόσο δεν μπορούν να ποσοτικοποιηθούν επακριβώς. Χαρακτηριστικά, αυτό το στάδιο διακρίνεται από τα δύο προηγούμενα από την απουσία σοκ (αντιρροπούμενο ή μη) ή από την επικείμενη απειλή σοκ (Taylore et al., 2017).

5.2.4. Τέταρτη φάση: αποκλιμάκωση και διακοπή της θεραπείας

Ιδανικά, ο ασθενής μεταβαίνει σε μια φάση ανάκαμψης, που χαρακτηρίζεται από την αυθόρμητη απομάκρυνση της περίσσειας των υγρών που έχουν χορηγηθεί στις προηγούμενες φάσεις ή στην χειρότερη περίπτωση ο ασθενής παραμένει σε μια στάσιμη κατάσταση, υπό την επίδραση του «συνδρόμου αυξημένης διαπερατότητας», που έχει σαν χαρακτηριστικό την συνεχιζόμενη συσσώρευση ύδατος στον διάμεσο χώρο. Και στις δυο περιπτώσεις, θεωρείται ότι ο ασθενής εισέρχεται στην φάση της «αποαναζωογόνησης», που προσδιορίζεται ως η δευτερογενής απομάκρυνση της περίσσειας των υγρών (Malbrain et al., 2014).

Η όψιμη απομάκρυνση της περίσσειας των υγρών προάγεται μέσω της επιθετικής και ενεργητικής αφαίρεσης υγρών, με τη χορήγηση διουρητικών και αν θεωρείται απαραίτητο, μέσω της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης με καθαρή υπερδιήθηση. Στόχος είναι η μετάβαση σε ένα αρνητικό ισοζύγιο υγρών. Προφανώς, σε αυτή τη φάση εγκυμονεί ο κίνδυνος της επιθετικής απομάκρυνσης υγρών, με αποτέλεσμα την αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση και την υποάρδευση των ιστών. Σε αυτή τη φάση θεωρείται ότι σημαντικό ρόλο έχει η χορήγηση της λευκοματίνης. Η προσφορά εξωγενώς λευκοματίνης

στον ασθενή έχει συνδεθεί με μια σειρά από θετικές επιδράσεις, όπως η διατήρηση της ακεραιότητας του αγγειακού τοιχώματος, η προαγωγή του αρνητικού ισοζυγίου υγρών, η αντιμετώπιση της υπολευκωματιναιμίας και ο μειωμένος κίνδυνος πρόκλησης οξείας νεφρικής βλάβης (Vincentetal., 2016).

5.3.Οι αρνητικές επιδράσεις της χορήγησης των υγρών

Ωστόσο, παρά την αρχική βελτίωση, ως αποτέλεσμα της αναζωογόνησης με υγρά, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εκδηλώνουν σημαντικές επιπλοκές, όπως εξαγγείωση υγρών, μειωμένη φλεβική επιστροφή και μειωμένη ιστική αιμάτωση. Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, η εκτεταμένη αναζωογόνηση σε χρόνο και σε ποσότητα με υγρά, δημιουργεί μια σειρά από επιπλοκές, όπως το οίδημα, η αιμοαραίωση, η αναστροφή του ρόλου του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, η αντανεκαστική αγγειοδιαστολή, η απελευθέρωση νατριουρητικού πεπτιδίου και ακόμα η επιτάχυνση της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών (Sakretal., 2017).

Σημαντικό ρόλο σε αυτό το πεδίο της παθοφυσιολογίας της σήψης έχει η μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, φαινόμενο που επιδεινώνει την κλινική κατάσταση των σηπτικών ασθενών. Αυτό το φαινόμενο της αγγειακής αγγειοδιαστολής έχει σαν υπόβαθρο την αναστολή της συμπαθητικής δραστηριότητας, την αύξηση της διατμητικής τάσης του ενδοθηλίου ως απόκριση στη χορήγηση των υγρών και την αύξηση της απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου (MongeGarcíaetal., 2015).

Σύμφωνα με τους Moschoroulos και συν. (2023) παραμένουν αναπάντητα μια σειρά από ερωτήματα σχετικά με το είδος, την ποσότητα και τη διάρκεια της αναζωογόνησης με υγρά στον σηπτικό ασθενή. Τα ερευνητικά δεδομένα για τον τύπο και την ποσότητα των υγρών παραμένουν αμφιλεγόμενα και χωρίς ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία. Σημαντική παράμετρος, που συχνά υποτιμάται, είναι ότι η υπερβολική χορήγηση υγρών, που δυνητικά προδιαθέτει στην επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς. Για τους παραπάνω λόγους απαιτείται η εκτίμηση της ανταπόκρισης της αναζωογόνησης με υγρά, μέσω δυναμικών μέσων εκτίμησης της μακρο- και μικροκυκλοφορίας, σε εξατομικευμένο επίπεδο για κάθε ασθενή.

5.4.Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες και χορήγηση υγρών

Οι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται επιπρόσθετα με την χορήγηση των υγρών για τη θεραπεία της υποαιμάτωσης, με το σκεπτικό της αγγειακής σύσπασης και παράλληλα αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Σαφώς η θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά συνοδεύεται με κινδύνους που περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο της ιστικής ισχαιμίας, το αυξημένο καρδιακό φόρτο και πιθανές αρρυθμίες (Shapiroetal., 2023).

Σύμφωνα με τις οδηγίες του SurvivingSepsisCampaign συστήνεται η χορήγηση της νορεπινεφρίνης ως παράγοντα πρώτης γραμμής έναντι των άλλων αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. Η χορήγηση του συγκεκριμένου παράγοντα τεκμηριώνεται από στοιχεία, όπως η ευρεία διαθεσιμότητα της νορεπινεφρίνης, η εμπειρία στη χορήγηση της, η δυνατότητα της κλιμάκωσης της δοσολογίας και η σύνδεση με λιγότερες παρενέργειες και επιπλοκές (Evansetal., 2021). Η σύνδεση της νορεπινεφρίνης (δόση έναρξης: 0,05-0,15 mcg/kg/min και τιτλοποίηση της δόσης) με τους άλφα-αδρενεργικούς υποδοχείς, προκαλεί περιφερική αγγειοσυστολή, βελτιώνει την καρδιακή παροχή μέσω της αύξησης του όγκου της καταπονημένης κυκλοφορίας και αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου (Seymour et al., 2017).

Η βαζοπρεσίνη είναι ένας παράγοντας δεύτερης γραμμής που συχνά συγχρησιμοποιείται με την νορεπινεφρίνη. Η προσθήκη αυτού του παράγοντα τίθεται αναγκαία όταν ο στόχος της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP >65 mmHg) δεν μπορεί να επιτευχθεί μόνο μέσω της χορήγησης νορεπινεφρίνης ή έχει σαν σκοπό να συμβάλει στην μείωση του κατεχολαμινεργικού φορτίου, λόγω των υψηλών δόσεων της νοραδρεναλίνης, που έχει συνδεθεί με επιπλοκές όπως οι καρδιακές δυσρυθμίες. Η βαζοπρεσίνη (αντιδιουρητική ορμόνη ADH), δρα στους υποδοχείς V1 (αύξηση του αγγειακού τόνου) και στους υποδοχείς V2 (αύξηση της νεφρικής αιμάτωσης) (Shietal., 2020). Η ντοπαμίνη χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν ως αγγειοσυσπαστικός παράγοντας πρώτης γραμμής. Ωστόσο, η χορήγηση της συνδέθηκε με μια σειρά από παρενέργειες, (ειδικά ταχυαρρυθμίες), χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση στην θνησιμότητα των ασθενών (De Backer et al., 2012).

Τα δεδομένα της πρόσφατης βιβλιογραφίας υποστηρίζουν μια περιοριστική στρατηγική αναζωογόνησης με ενδοφλέβια υγρά, σε συνδυασμό με την χορήγηση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. Το θεωρητικό και πρακτικό υπόβαθρο αυτής της στρατηγικής βασίζεται στον περιορισμό των βλαπτικών επιδράσεων των μεγάλων δόσεων υγρών (Macdonald et al., 2018; Permpikul et al., 2019; Macdonald et al., 2022).

6.Πρωτόκολλο αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς με σήψη

Η έγκαιρη χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας θεωρείται ως ο ακρογωνιαίος λίθος για την διαχείριση της σήψης, ειδικά για τους ασθενείς που έχουν εισαχθεί στο θεραπευτικό περιβάλλον της ΜΕΘ (Rhodesetal., 2017). Αναμφίβολα η χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας απαιτεί την ανίχνευση και την ταυτοποίηση του λοιμογόνου αιτίου και την χορήγηση του κατάλληλου αντιμικροβιακού παράγοντα, στη βάση της μικροβιακής ευαισθησίας. Αυτή η τεκμηριωμένη προσέγγιση συνεπάγεται την χορήγηση της σωστής δόσης, στον βέλτιστο χρόνο, αποφεύγοντας την υποθεραπεία, που συνεπάγεται ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, αλλά και την υπερδοσολογία, που συνεπάγεται αυξημένες πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών (Weinbergeretal., 2020).

Παράλληλα πρέπει να σημειωθεί ότι σε μια σηπτική κατάσταση η απορρόφηση των φαρμάκων, ο μεταβολικός ρυθμός και ο ρυθμός απέκκρισης των φαρμακευτικών ουσιών εκφράζονται στο μοτίβο της επιδείνωσης. Υπό αυτή τη βάση, οι υποκείμενες δυσλειτουργίες των ζωτικών λειτουργιών μεταβάλλουν τις επακόλουθες συγκεντρώσεις των αντιμικροβιακών ουσιών στα ανατομικά διαμερίσματα και τελικά ενδέχεται να οδηγήσουν στην αποτυχία της θεραπείας και στην χειρότερη περίπτωση στην ανάπτυξη μικροβιακής ανθεκτικότητας (Charlton&Thompson, 2019).

6.1.Έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας

Η έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας κατά τα πρώιμα στάδια της σήψης σχετίζεται με σημαντικό όφελος για την πρόγνωση του ασθενούς (Ferreretal., 2014: Seymouretal., 2017). Σε αυτή την παρατήρηση βασίστηκε η οδηγία του SurvivingSepsisCampaign, που τονίζει τη σημασία της έγκαιρης, εμπειρικής, ευρέως φάσματος αντιμικροβιακής θεραπείας κατά τα πρώιμα στάδια της σήψης (Rhodesetal., 2017).

Στη βάση της ταχείας έναρξης της αντιμικροβιακής θεραπείας συνιστάται η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή χωρίς προηγούμενη επιβεβαιωμένη διάγνωση. Αυτή η πρακτική μεταφράζεται στη θεραπευτική προσδοκία, ότι η έγκαιρη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων θα λειτουργήσει ευεργετικά για τους ασθενείς με σοβαρή σήψη ή και σηπτικό σοκ. Ωστόσο στη βάση αυτής της προσέγγισης μπορεί να προκύψουν σημαντικά ζητήματα

κλινικής σημασίας και μικροβιακής επιτήρησης (Prescott&Iwashyna, 2019). Εν πρώτοις, μια τέτοια προσέγγιση δημιουργεί συνθήκες ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής για πολλά βακτηριακά στελέχη. Επιπλέον, οι ασθενείς με σήψη λαμβάνουν υψηλές δόσεις αντιμικροβιακών παραγόντων, ανεξάρτητα από το βαθμό λειτουργικότητας και ανταπόκρισης των ζωτικών οργάνων, γεγονός που συνεπάγεται την αύξηση της σύνθεσης των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών, επηρεάζοντας αρνητικά τη συνολική ομοιοστασία του οργανισμού. Τέλος οι εσφαλμένες πρακτικές χορήγησης αντιβιοτικών συνδέονται με την αύξηση της διάρκειας της νοσηλείας, με την αύξηση της θνησιμότητας, με την αποδυνάμωση της αντιμικροβιακής ισχύος και τελικά με την συνολική επιβάρυνση του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης (Kumaretal., 2024).

Σε επίπεδο φαρμακοκινητικής, επιδιώκεται η υψηλή συγκέντρωση του χορηγούμενου φαρμάκου, σε συνδυασμό με την επαρκή λειτουργία των ζωτικών οργάνων. Αυτός ο συνδιασμός διαμορφώνει τα επίπεδα της συγκέντρωσης του αντιμικροβιακού παράγοντα στο πλάσμα, τους ρυθμούς αποβολής του φαρμάκου και τον όγκο κατανομής της δραστικής ουσίας στους ιστούς. Ωστόσο σε ασθενείς με σήψη και ιδιαίτερα με σηπτικό σοκ, μεταβάλλονται σημαντικά τα παραπάνω φαρμακοκινητικά δεδομένα (Lin&Wong, 2017). Σε αυτή τη βάση εφαρμόζονται πρακτικές όπως η συνδυασμένη θεραπεία. Η συνδυασμένη θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση περισσότερων του ενός αντιβιοτικών παραγόντων, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και αποτελεί μια πρακτική για τους ασθενείς με υποψία ή τεκμηριωμένη σήψη (Díaz-Martínetal., 2012).

Η βελτίωση των δεδομένων της φαρμακοκινητικής στον ασθενή με σήψη εξασφαλίζεται σε κλινικό επίπεδο, με μια σειρά από διαφορετικές πρακτικές. Για παράδειγμα για τις βήτα-λακτάμες προτείνεται η χορήγηση μιας εφάπαξ υψηλής δόσης σε διάστημα 20-30 λεπτών, με σκοπό να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση της αντιμικροβιακής ουσίας στο πλάσμα και να εξασφαλιστεί η επαρκής συγκέντρωση της ουσίας στους ιστούς. Στη συνέχεια, οι επόμενες δόσεις χορηγούνται μέσω της παρατεταμένη έγχυσης, για χρονικό διάστημα 3-4 ωρών, μέσω αντλίας έγχυσης. Με αυτόν τον τρόπο, επιδιώκεται να μεγιστοποιηθεί και η αποτελεσματικότητα και να αυξηθεί η έκθεση του λοιμογόνου παράγοντα στην αντιμικροβιακή ουσία (Dulhuntyetal., 2015).

Εν προκειμένω η στρατηγική Tarragona αποτελεί μια τεκμηριωμένη πρακτική έναρξης της αντιμικροβιακής πρακτικής, που αρχικά καθιερώθηκε για τη σχετιζόμενη με την αναπνευστήρα πνευμονία, αλλά επεκτάθηκε και στους σηπτικούς ασθενείς (Engelmann&Schmitt, 2014). Εν προκειμένω η στρατηγική Tarragona διαμορφώνεται ως εξής:

Βήμα 1°: εκτίμηση του συγκεκριμένου ασθενούς. Αναζήτηση της αιτιολογίας ή προσδιορισμός του παθογόνου παράγοντα, εκτίμηση για προϋπάρχουσα ασθένεια και εκτίμηση της ανοσολογικής κατάστασης του ασθενούς.

Βήμα 2° :διαμόρφωση της τοπικής επιδημιολογίας, γνώση των μέτρων επιτήρησης σε σχέση με τα τοπικά παθογόνα ή τους γνωστούς φαινοτύπους ανθεκτικότητας.

Βήμα 3° :ταχύτητα δράσης. Εφαρμογή υψηλής δόσης ενός αντιβιοτικού ευρέος φάσματος (≤ 1 ώρα), ή και συνδυαστική θεραπεία κατά περίπτωση.

Βήμα 4° :κατανόηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής του χορηγούμενου αντιβιοτικού παράγοντα. Προσαρμογή της δόσης και του τρόπου χορήγησης.

Βήμα 5° : Επαναξιολόγηση της θεραπείας σε τακτά χρονικά διαστήματα, αποκλιμάκωση ή κλιμάκωση της θεραπείας με βάση τα κλινικά ή και τα μικροβιολογικά δεδομένα.

Η συγκεκριμένη πρακτική δεν διαφέρει από το συλλογισμό του SurvivingSepsisCampaign. Πρωταρχικός στόχος είναι η ταχεία χορήγηση, σε υψηλή δόση του υποθετικά κατάλληλου ευρέος φάσματος αντιμικροβιακού παράγοντα. Η στρατηγική Tarragona βασίζεται στη λογική της συνεχούς επανεκτίμησης και παρακολούθησης της θεραπείας. Για το λόγο αυτό τίθεται ως προϋπόθεση ο τακτικός έλεγχος των βασικών βημάτων σε σταθερά χρονικά διαστήματα, με σκοπό την επισήμανση νέων δεδομένων και την ταχεία προσαρμογή σε αυτά (Engelmann&Schmitt, 2014).

6.2.Επιλογή ενός εμπειρικού αντιβιοτικού σχήματος

Η διαχείριση της αντιμικροβιακής θεραπείας αποτελεί καθοριστικό βήμα για την αντιμετώπιση της σήψης. Τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος αποτελούν ελκυστικές επιλογές για τους γιατρούς, ειδικά σε περιβάλλοντα κλινικής και εργαστηριακής αβεβαιότητας σχετικά με το λοιμογόνο παράγοντα (Vueta., 2020).

6.2.1. Εμπειρική θεραπεία στη σοβαρή πνευμονία της κοινότητας (CAP Severe community acquired pneumonia)

Η σοβαρή πνευμονία της κοινότητας αποτελεί σημαντική αιτία σήψης, ιδιαίτερα για τους άρρενες της τρίτης ηλικίας, που εμφανίζουν συννοσηρότητες, όπως χρόνια αναπνευστική νόσο, η νεφρική ανεπάρκεια ή ο υποσιτισμός. Αιτιολογικά οφείλεται σε ιογενή, βακτηριακά ή μυκητιασικά στελέχη και περίπου το 10% των ασθενών θα εισαχθεί στη ΜΕΘ, με τη θνησιμότητα να κυμαίνεται περίπου στο 50% (Pónoeta., 2023).

Για ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά στελέχη (MRSA ή *Pseudomonas aeruginosa*), στη βάση της κάλυψης των κοινών αιτιολογικών στελεχών, οι

τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χορήγηση διπλής αντιβιοτικής θεραπείας: β-λακτάμη και μακρολίδιο ή β-λακτάμη και κινολόνη (λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) (Carugati et al., 2020).

Οι ασθενείς που έχουν νοσηλευτεί πρόσφατα σε κάποια δομή υγείας, έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν μια λοίμωξη που οφείλεται σε στελέχη MRSA ή *Pseudomonas aeruginosa* (Metlay et al., 2019). Σε αυτή την ομάδα ασθενών τα εμπειρικά σχήματα περιλαμβάνουν βανκομυκίνη ή λινεζολίδα. Ειδικά η θεραπεία για στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* περιλαμβάνει αντιμικροβιακούς παράγοντες όπως: πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, κεφεπίμη, κεφταζιδίμη, αζτρεονάμη, μεροπενέμη ή ιμιπενέμη (Kato et al., 2021).

6.2.2. Εμπειρική θεραπεία στην ενδονοσοκομειακή πνευμονία ή πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (HAP, VAP-Hospital-and ventilator-acquired pneumonia)

Η ενδονοσοκομειακή πνευμονία και η πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα περιγράφονται ως δύο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, που αφορούν σε σημαντικό ποσοστό τους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Αυτές οι οντότητες σε πολλές περιπτώσεις έχουν πολυμικροβιακή αιτιολογία. Ως συνήθη εμπλεκόμενα παθογόνα θεωρούνται ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA), η *Pseudomonas aeruginosa* το *Acinetobacter baumannii*. Επιπλέον, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ενοχοποιούνται διάφοροι ιοί και μύκητες (Miron et al., 2024).

Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτών των λοιμώξεων περιγράφονται ο μηχανικός αερισμός, οι μεγαλύτερες ηλικίες, η υποκείμενη χρόνια αναπνευστική και νεφρική νόσος, το σοβαρό τραύμα, η χειρουργική επέμβαση, ο υποσιτισμός, η νοσηλεία σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας και η προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά ευρέος φάσματος (Grasselli et al., 2021).

Η επιτυχής διαχείριση της συγκεκριμένης οντότητας βασίζεται σε δύο βασικά βήματα: στην εμπειρική θεραπεία που σέβεται τόσο τη σοβαρότητα της νόσου και λαμβάνει υπ' όψιν την παρουσία πολυανθεκτικών παθογόνων και στην οριστική θεραπεία στη βάση της αντικειμενικής και τεκμηριωμένης μικροβιακής αιτιολογίας (Papazian et al., 2020).

Για όλους τους ασθενείς σε κίνδυνο σήψης, το αρχικό εμπειρικό σχήμα θα πρέπει να περιλαμβάνει την κάλυψη για ευαίσθητα στελέχη *S. aureus* (MSSA), *Pseudomonas aeruginosa* και Gram-αρνητικούς βακίλους (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, κεφεπίμη, ιμιπενέμη, μεροπενέμη, κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη) (Reddy, 2022).

Για τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο προσβολής από πολυανθεκτικά στελέχη, η εμπειρική θεραπεία καθοδηγείται από την παρουσία ή την απουσία σηπτικής καταπληξίας. Ελλείψει

σηπτικής καταπληξίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας μόνο παράγοντας κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων, επιλέγοντας μεταξύ ιμιπενέμης, μεροπενέμης, κεφταζιδίμης, κεφεπίμης, λεβοφλοξασίνης ή πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου με σηπτική καταπληξία θα πρέπει να λαμβάνουν συνδυασμό δύο αντιμικροβιακών παραγόντων: ένας αντιψευδομοναδικός (β- λακτάμη: ιμιπενέμη, μεροπενέμη, κεφεπίμη, κεφταζιδίμη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ή αζτρεονάμη) και μια αμινογλυκοσίδη ή κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) και ένας παράγοντας κατά του MRSA (Torresetal., 2018).

6.2.3. Εμπειρική θεραπεία στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Οι μη επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις χαρακτηρίζονται από την προσβολή ενός οργάνου και σε αυτές τις περιπτώσεις η λοίμωξη δεν επεκτείνεται στο περιτόναιο. Όταν η πηγή της μόλυνσης αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με χειρουργική εκτομή, η μετεγχειρητική αντιμικροβιακή θεραπεία δεν είναι απαραίτητη, όπως φαίνεται στη διαχείριση της μη επιπλεγμένης οξείας σκωληκοειδίτιδας ή της χολοκυστίτιδας (Ciesielczuketal., 2018). Αντίθετα οι επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις συνήθως διαγιγνώσκονται πριν από την εισαγωγή στη ΜΕΘ, αλλά μπορεί επίσης να αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ, συχνά μετά από χειρουργική επέμβαση. Οι επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις τυπικά έχουν πολυμικροβιακή αιτιολογία, με αερόβια και αναερόβια βακτήρια (Blotetal., 2019).

Για τους ασθενείς που υπάρχει υποψία για ενδοκοιλιακή λοίμωξη, η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να χορηγείται το ταχύτερο δυνατό. Σαφώς η αντιβιοτική θεραπεία μετατοπίζεται στο φάσμα της μικροβιακής ευαισθησίας, όταν ταυτοποιηθεί ο βακτηριακός παράγοντας. Η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται στην τοπική μικροβιολογική επιδημιολογία, την κλινική βαρύτητα και τους μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά βακτήρια. Τα κύρια παθογόνα που εμπλέκονται σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις συχνά προέρχονται από τη χλωρίδα του ασθενούς και σε αυτά περιλαμβάνονται τα εντεροβακτηρίδια όπως η *Escherichiacoli* ή η *Klebsiellasp.*, στρεπτόκοκκοι της ομάδας *viridans* και αναερόβια (ειδικά *Bacteroidesfragilis*). Παράλληλα τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια αυξητική τάση στις λοιμώξεις που οφείλονται σε πολυανθεκτικά μικροβιακά στελέχη. Ως τέτοια θεωρούνται τα βακτήρια που παράγουν β-λακταμάσες και παρουσιάζουν υψηλού βαθμού αντοχή σε αμινογλυκοσίδες, σε μεθικιλίνη ή και σε βανκομυκίνη. (Sartellietal., 2024).

Σύμφωνα με τις πρόσφατα ανανεωμένες κατευθυντήριες οδηγίες της SurgicalInfection SocietyGuidelines on the Management of Intra-AbdominalInfection (Hustonetal., 2024),

περιγράφονται οι εξής πρακτικές για την αντιμετώπιση των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων που συνεπάγονται σηπτική κατάσταση:

- Προτείνεται να αποφεύγεται η χορήγηση αμινογλυκοσίδων ως εμπειρική θεραπεία για ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.
- Για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου προτείνεται η χορήγηση σιπροφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης ή μοξιφλοξασίνης ή βανκομυκίνης.
- Προτείνεται η χορήγηση μετρονιδαζόλης ως τον προτιμώμενο αντι-αναερόβιο παράγοντα σε συνδυαστικά σχήματα για την εμπειρική θεραπεία ασθενών χαμηλού και υψηλού κινδύνου.
- Προτείνεται η χορήγηση αναστολέων β-λακταμάσης (κεφοπεραζόνη-σουλβακτάμη) για την εμπειρική θεραπεία ασθενών χαμηλότερου κινδύνου.
- Προτείνεται η χορήγηση καρβαπενέμων (δοριπενέμη ή βιαπενέμη) ή συνδιασμός μιπενέμης-σιλαστατίνης-ρελεβακτάμης για ασθενείς υψηλού κινδύνου.
- Συστήνεται η χορήγηση κεφτολοζάνης-ταξομπακτάμης και μετρονιδαζόλης ως εμπειρική θεραπεία για ασθενείς υψηλότερου κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ανθεκτικές λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa*.
- Προτείνεται ως εμπειρική θεραπεία η χορήγηση κεφτολοζάνης-ταξομπακτάμης για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης με εντεροβακτηρίδια που παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάση.
- Συστήνεται ο συνδυασμός κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης και μετρονιδαζόλης για την εμπειρική θεραπεία ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης από εντεροβακτηρίδια που παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάση.
- Προτείνεται η χορήγηση της τιγκεκυκλίνης για ασθενείς με ανθεκτικές λοιμώξεις ή ως μέρος ενός συνδυαστικού σχήματος όταν δεν υπάρχει θεραπευτική εναλλακτική λύση.
- Προτείνεται η χορήγηση πολυμυξίνης Β για εμπειρική θεραπεία ασθενών υψηλότερου κινδύνου με λοίμωξη από πολυανθεκτικά στελέχη, συμπεριλαμβανομένων των *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* και *Enterobacter* spp.
- Συστήνεται η θεραπεία με τη χορήγηση ανιδουλαφουνγκίνης για την εμπειρική θεραπεία ασθενών υψηλότερου κινδύνου με λοιμώξεις από *Candida* spp. (Huston et al., 2024).

6.2.4.Εμπειρική θεραπεία στην βακτηραιμία

Ως βακτηριαιμία ορίζεται η μικροβιακή εισβολή στην κυκλοφορία του αίματος, όπως αποδεικνύεται από την θετική καλλιέργεια αίματος σε ασθενή με κλινικά σημεία σήψης (Laupland&Leal, 2020). Σε αυτή την κλινική κατάσταση, το εμπειρικό αντιβιοτικό σχήμα θα πρέπει να είναι αρκετά ευρύ, ώστε να μεγιστοποιεί το θεραπευτικό εύρος, ειδικά σε ασθενείς με σήψη και σηπτικό σοκ. Ο έλεγχος της πηγής της λοίμωξης θεωρείται εξίσου σημαντική παρέμβαση. Η χειρουργική ή διαδερμική αντιμετώπιση οποιουδήποτε αποστήματος ή εν τω βάθει λοίμωξης ή μολυσμένου υλικού όπως οι ενδοαγγειακοί καθετήρες θεωρείται ως επείγουσα παρέμβαση (Tabahetal., 2022).

Οι αποφάσεις για την αντιμικροβιακή θεραπεία της βακτηριαιμίας σε βαρέως πάσχοντες διαμορφώνεται στο εξής μοτίβο παραγόντων: (1) στην εμπειρική ή στοχευμένη φύση της θεραπείας (2) στην εικαζόμενη ή αποδεδειγμένη θέση της μόλυνσης (3) στην ύποπτη ή αποδεδειγμένη παρουσία μικροβιακής αντοχής (4) στην ύποπτη ή αποδεδειγμένη παρουσία καντινταμίας (5) στο βαθμό και στην έκταση της ανοσοκαταστολής (τρέχουσα ή πρόσφατη ανοσοκατασταλτική θεραπεία) (Timsitetal., 2019).

Τα τελευταία χρόνια μια σειρά από νέα αντιβιοτικά έχουν προστεθεί στη διαχείριση της σήψης που οφείλεται σε βακτηριαιμία. Σε αυτά περιλαμβάνονται συνδυαστικά αντιβιοτικά 2 ουσιών, όπως η κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη, η κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, η μεροπενέμ-βαβορβακτάμη και η κεφιδεροκόλη (Waters&Shorr, 2023).

6.2.5.Η προσέγγιση της μυκητιασικής σήψης

Τα είδη *Candida* είναι ζυμομύκητες, που ενδημούν στη φυσιολογική χλωρίδα του δέρματος και των βλεννογόνων της στοματικής κοιλότητας, του πεπτικού και του ουροποιητικού συστήματος (Romoetal., 2020: Kumamotoetal., 2020). Ο όρος διεισδυτική καντιντίαση ή μυκητίαση αναφέρεται στη λοιμογόνο δράση αυτών των στελεχών σε ιστούς που φυσιολογικά δεν ενδημούν τα παραπάνω στελέχη (Spampinato&Leonardi, 2013: Ghanem-Zoubietal., 2019).

Ως παράγοντες κινδύνου για διεισδυτική καντιντίαση αναφέρονται μια σειρά από ιατρικές καταστάσεις, όπως οι κακοήθειες, τα εγκαύματα, οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, η ανοσοκαταστολή (μεταμόσχευση, χημειοθεραπεία), η αιμοκάθαρση και η χορήγηση αντιβιοτικών (Linetal., 2022). Επιπρόσθετα η παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και η εισαγωγή σε ΜΕΘ αναγνωρίζονται ως μείζονες παράγοντες ανάπτυξης διηθητικής καντιντίας (McCartyetal., 2021). Τα πιο κοινά στελέχη που ενοχοποιούνται για το 90% των επεισοδίων διεισδυτικής καντιντίας είναι τα *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* και *C. parapsilosis* (Singhetal., 2020: Duetal., 2020).

Η επιλογή της αντιμυκητιακής θεραπείας καθορίζεται από μια σειρά από παράγοντες, όπως το κλινικό περιβάλλον, το ανοσολογικό υπόβαθρο του ξενιστή, τα δεδομένα της τοπικής επιδημιολογίας και μικροβιολογίας, η εξέλιξη των ειδικών για τους μύκητες βιοδεικτών, η προηγούμενη έκθεση σε αντιμυκητιασικούς παράγοντες και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Οι εχινοκανδίνες είναι οι προτιμώμενοι παράγοντες για τη θεραπεία της διεισδυτικής καντιντίασης. Ωστόσο, η εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών στην εχινοκανδίνη, όπως η *Candida auris* και η *Candida albicans*, προκαλεί ανησυχία. Ως εναλλακτική πρόταση σε τέτοιες περιπτώσεις προκρίνονται η λύση της χορήγησης σκευασμάτων, όπως οι τριαζόλες ή τα λιπιδικά σκευάσματα της αμφοτερικίνης-B (Lee, et al., 2021).

6.3.Διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας

Τεκμηριωμένα η ταυτοποίηση του λοιμογόνου παράγοντας και η αντίστοιχη της ευαισθησίας αποτελούν το πρώτιστο μέλημα κατά τα πρώιμα στάδια της σήψης. Τα παραπάνω δεδομένα καθορίζουν την επιλογή του αντιμικροβιακού παράγοντας και την συναφή απόφαση για την χορήγηση μονοθεραπείας ή συνδυαστικής θεραπείας, πάντα σε σχέση με την κλινική κατάσταση του ασθενούς (Rhodes et al., 2017).

Σε ένα δομημένο σχέδιο αντιμικροβιακής θεραπείας απαιτείται η επαναξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των χορηγούμενων αντιμικροβιακών παραγόντων εντός των πρώτων 48–72 ωρών το αργότερο. Για τους περισσότερους ασθενείς, η διάρκεια της θεραπείας υπολογίζεται σε 3-10 ημέρες. Ωστόσο, μια σειρά από καταστάσεις απαιτούν παράταση της αντιβιοτικής θεραπείας, όπως η βραδεία κλινική ανταπόκριση του ασθενούς, η ενδοκαρδίτιδα, η οστεομυελίτιδα, τα μεγάλα αποστήματα, τα εξαιρετικά ανθεκτικά παθογόνα και οι ανοσολογικές ανεπάρκειες. Στους ουδετεροπενικούς ασθενείς η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να υποχωρήσει η ουδετεροπενία. Σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς στους οποίους η λοίμωξη έχει αποκλειστεί πλήρως, τα αντιβιοτικά θα πρέπει να διακόπτονται όσο το δυνατόν νωρίτερα για να ελαχιστοποιηθεί ο αποικισμός ή η προσβολή από πολυανθεκτικά στελέχη (Tabah et al., 2020).

Η προσαρμογή της αντιμικροβιακής θεραπείας μπορεί να περιλαμβάνει την κλιμάκωση ή την αποκλιμάκωση ή την υποκατάσταση για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας, μέσω της παρακολούθησης των βιοδεικτών και ιδιαίτερα της προκαλσιτονίνης. Σε πολλές μελέτες προτείνεται η παρακολούθηση της προκαλσιτονίνης για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιβιοτικής αγωγής. Ερευνητικά τεκμηριώνεται από διάφορες μελέτες ότι η απομείωση των επιπέδων της προκαλσιτονίνης συνδέεται με την αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής θεραπείας (de Jong et al., 2016).

Στους ασθενείς που καταγράφονται κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ανεπαρκούς αντιμικροβιακής θεραπείας, προτείνεται η εκ νέου διερεύνηση και η αναζήτηση της λοίμωξης, στο περιβάλλον των πολυανθεκτικών στελεχών ή της διεισδυτικής μυκητίασης. Αντίθετα, σε ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία, με εύλογα ευρήματα μικροβιολογικών παθογόνων και αποτελέσματα δοκιμών αντοχής, θα πρέπει να επιδιώκεται η αποκλιμάκωση (Oliveiraetal., 2024).

7. Άλλες υποστηρικτικές παρεμβάσεις στον σηπτικό ασθενή

7.1.Χορήγηση κορτικοστεροειδών

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών στους ασθενείς με σήψη και σηπτικό σοκ έχει αποτελέσει αντικείμενο συζήτησης και έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Η ευρεία ένταξη των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία των σοβαρών λοιμώξεων έχει αποδοθεί στην άμεση και παρατηρήσιμη βελτίωση των ασθενών σε κρίσιμες καταστάσεις. Η συνεχιζόμενη συζήτηση μεταξύ των ειδικών σχετικά με τη χρήση κορτικοστεροειδών δεν καθοδηγείται από νέα επιστημονικά στοιχεία, αλλά περισσότερο από διαφορετικές ερμηνείες των υπαρχόντων δεδομένων. Σε σχέση με τα παραπάνω, εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα σχετικά με την ωφελιμότητα των κορτικοστεροειδών στα αποτελέσματα των ασθενών με σήψη (Salluh&Pónoa, 2017). Στη βάση αυτών των δεδομένων, οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του SurvivingSepsisCampaign παρέχουν μια υπό όρους σύσταση για τη χρήση των κορτικοστεροειδών σε ενήλικες ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ (Evansetal., 2021).

Στο συγκεκριμένο πεδίο παρέμβασης τα δεδομένα δεν είναι απολύτως ξεκάθαρα σχετικά με το βέλτιστο φαρμακευτικό σκεύασμα αυτής της ομάδας, σχετικά με τη δοσολογία και με τη διάρκεια της θεραπείας. Η υδροκορτιζόνη έχει μελετηθεί επαρκώς, αλλά και τα υπόλοιπα σκευάσματα, όπως η δεξαμεθαζόνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη και η πρεδνιζολόνη δεν υπολείπονται σε αποτελεσματικότητα. Η τυπική δόση υδροκορτιζόνης για έναν ενήλικα υπολογίζεται σε 200-300 mg/ημέρα, χορηγούμενη σε εφάπαξ έγχυση ή σε δόσεις κάθε 6 ώρες. Η διάρκεια της θεραπείας υπολογίζεται σε 7-14 ημέρες, ή λιγότερο για εκείνους που παρουσιάζουν ταχύτερη βελτίωση (Lamontagneetal., 2018).

Οι θεράποντες γιατροί πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Ειδικές προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διακοπή της χορήγησης τους. Δεν είναι σαφές εάν τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν

σταδιακά ή να διακοπούν απότομα. Η επαγόμενη από τα κορτικοστεροειδή καταστολή των επινεφριδίων πιθανότατα εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας. Έτσι οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για >14 ημέρες, είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από μια μείωση πριν τη διακοπή του φαρμάκου, καθιστώντας ισόρροπη τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Rochwergetal., 2018).

Ουσιαστικά φαίνεται ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών συνδέεται με μείωση της θνησιμότητας σε ενήλικες ασθενείς με σήψη. Τα κορτικοστεροειδή συμβάλλουν στην αντιστροφή του σοκ και βελτιώνουν τη δυσλειτουργία των οργάνων. Ωστόσο τα κορτικοστεροειδή συνδέονται με μια σειρά από παρενέργειες, με σημαντικότερες για το περιβάλλον της σήψης την υπερνατρία, την υπεργλυκαιμία και τη νευρομυϊκή αδυναμία (Pitreetal., 2024).

7.2.Μεταγγισιοθεραπεία στον σηπτικό ασθενή

Στις περισσότερες περιπτώσεις η σήψη συνοδεύεται από υποκλινική ή κλινική σημειολογία της αναιμίας, που τελικά επιβαρύνει την συνολική κατάσταση και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και επιδείνωση της έκβασης. Τα αίτια της αναιμίας στους ασθενείς με σήψη είναι πολυπαραγοντικά και υπάγονται κυρίως στη μείωση της διάρκειας ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, στη μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και στην αυξημένη απώλεια αίματος. Η μειωμένη παραγωγή των ερυθροκυττάρων αιτιολογείται από την αμβλύτερη απόκριση της ερυθροποιητίνης κατά τη διάρκεια της κρίσιμης ασθένειας ή και της ανεπάρκειας σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 ή τέλος λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας. Η απώλεια του αίματος μπορεί να είναι αποτέλεσμα τραύματος, αιμόλυσης ή ιατρικών παρεμβάσεων στο περιβάλλον της ΜΕΘ, όπως η υπερβάλλουσα διαγνωστική δειγματοληψία, η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή άλλες παρεμβάσεις που σχετίζονται με απώλεια αίματος (Mustahsinetal., 2023).

Σαφώς στην υποκείμενη παθοφυσιολογία περιλαμβάνονται η παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, που λειτουργούν επιβαρυντικά για τα συστατικά του αίματος, μέσω της μείωσης της δεσμευτικής ικανότητας και της διαθεσιμότητας του σιδήρου ή της αιμο-αραίωσης λόγω της υποκατάστασης των υγρών. Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων για τη διόρθωση της αναιμίας μπορεί να είναι σωτήριες, αλλά συνδέονται επίσης με μια σειρά από πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που καθιστούν την αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους δύσκολη (Vincent, 2020).

Στους ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ, το κατώτερο όριο της μετάγγισης των ερυθρών αιμοσφαιρίων παραμένει αμφιλεγόμενος. Ως αποτέλεσμα, δύο βασικά ερωτήματα παραμένουν υπό διερεύνηση σχετικά με τους σηπτικούς ασθενείς: πρώτον, ποιο θεωρείται ως

το όριο για τη μετάγγιση ερυθροκυττάρων και δεύτερον, αν η μετάγγιση ερυθροκυττάρων επηρεάζει τα κλινικά σχετικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας (Dupuisetal., 2017).

Σε κλινικό επίπεδο προτείνονται δυο διαφορετικές στρατηγικές μετάγγισης ερυθροκυττάρων: η φιλελεύθερη προσέγγιση που θέτει ως κατώφλι μετάγγισης τις τιμές αιμοσφαιρίνης 9 - 10 g/dL και η περιοριστική προσέγγιση, που θέτει ως κατώφλι μετάγγισης τις τιμές αιμοσφαιρίνης 7 g/dL. Τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα και οι νεότερες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της σήψης και του σηπτικού σοκ(SurvivingSepsisCampaign, 2021) συστήνουν περιοριστικές πρακτικές στη μετάγγιση των ερυθροκυττάρων (όταν οι τιμές της αιμοσφαιρίνης ανευρίσκονται σε επίπεδα < 7,0 g/dL), με την προϋπόθεση της απουσίας στεφανιαίας νόσου ή άλλης δομικής καρδιακής βλάβης (Evansetal., 2021).

Σε κάθε περίπτωση η μετάγγιση των ερυθροκυττάρων πρέπει να συνοδεύεται από την παρακολούθηση του ασθενούς για την εμφάνιση επιπλοκών, που συνδέονται με τη μετάγγιση του αίματος. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι αλλεργικές αντιδράσεις, η πυρετική αντίδραση, η επίκτητη λοίμωξη που σχετίζεται με τη μετάγγιση ή άλλες σοβαρότερες βλάβες, που συνδέονται με τη μαζική μετάγγιση, όπως η οξεία πνευμονική βλάβη, η κυκλοφορική υπερφόρτωση, η ανοσορύθμιση ή η αιμόλυση (Chanetal., 2017).

Σε σχέση με τη μετάγγιση πλάσματος, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της σήψης και του σηπτικού σοκ, θέτουν σε αμφιβολία την ωφελιμότητα της μετάγγισης πλάσματος. Η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP - Fresh Frozen Plasma) έχει ένδειξη σε περιπτώσεις μαζικής μετάγγισης, με σκοπό τη διόρθωση των διαταραχών της πήξης. Στον σηπτικό ασθενή η χορήγηση πλάσματος πρέπει να καθορίζεται σαφώς από τις παραπάνω ενδείξεις. Σε διαφορετική περίπτωση η μετάγγιση πλάσματος τίθεται σε περιορισμούς. Σε αυτούς περιλαμβάνονται πιθανοί κίνδυνοι από την μετάγγιση, όπως ο κίνδυνος λοιμώξεων και ο κίνδυνος της ανοσοτροποποίησης. Τέλος διαταραχές της πήξης λόγω της σήψης δεν είναι βέβαιο ότι διορθώνονται από τους παράγοντες πήξης που περιέχονται στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Dietrichetal., 2022).

7.3.Χορήγηση ανοσοσφαιρίνης στον σηπτικό ασθενή

Όπως έχει αναφερθεί η σήψη συνεπάγεται απελευθέρωση κυτοκινών, μεσολαβητών και μορίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Αυτός ο βιολογικός «καταρράκτης» οδηγεί σε προοδευτική βλάβη των ιστών, προκαλώντας τελικά πολυοργανική δυσλειτουργία. Ταυτόχρονα εγκαθίσταται προοδευτική ανοσοκαταστολή, που διαμορφώνεται σε διάφορα επίπεδα, όπως η μείωση των μορίων ενεργοποίησης της κυτταρικής επιφάνειας, η εξάντληση

των Τ κυττάρων και η αυξημένη απόπτωση των ανοσοκυττάρων. Όλα τα παραπάνω θέτουν τον ασθενή σε μια κατάσταση «ανοσοπαράλυσης» κατά τα τελευταία στάδια της νόσου, με αποτέλεσμα την ανοσολογική ανεπάρκεια και την αυξημένη ευπάθεια σε ευκαιριακά βακτήρια και ιούς (Esenetal., 2012).

Απέναντι στο φαινόμενο της «ανοσοπαράλυσης» τίθεται ως λύση η χορήγηση ανοσοσφαιρινών. Οι ανοσοσφαιρίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται από διαφοροποιημένα Β κύτταρα. Οι πιο σημαντικές κατηγορίες στο ανθρώπινο χυμικό ανοσοποιητικό σύστημα είναι οι IgA, IgG και IgM. Αυτές οι ουσίες έχουν αναλάβει διάφορες λειτουργίες, όπως η ανοσία του βλεννογόνου, οι αποκρίσεις των αντισωμάτων και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος (Shankar-Harietal., 2017).

Η χορήγηση ενδοφλεβίων ανοσοσφαιρινών σε ασθενείς με σήψη στοχεύει στην αντιμικροβιακή δράση και στην ανοσοτροποποιητική βελτίωση. Ωστόσο ο ρόλος τους στην διαχείριση της σήψη εξακολουθεί να παραμένει αμφιλεγόμενος (Martin-Loeches et al., 2017). Οι κατευθυντήριες οδηγίες του SurvivingSepsisCampaign από το 2016 και το 2021 εξακολουθούν να διατηρούν επιφυλάξεις για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των ανοσοσφαιρινών σε ασθενείς με σήψη.

Τα δεδομένα από την πρόσφατη μελέτη των Takano και συν. (2025) διαμορφώνουν τη θέση ότι η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σε ασθενείς με σήψη σχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας, υποδηλώνοντας το όφελος από τη χορήγηση αυτών των ουσιών. Ωστόσο παραμένουν υπό εξέταση τα μακροπρόθεσμα οφέλη αυτής της παρέμβασης.

7.4.Διατροφική υποστήριξη στη σήψη

Ήδη από τα πρώιμα στάδια της σήψης, ο οργανισμός εισέρχεται σε μια έντονα καταβολική φάση. Σε αυτή την μεταβολική ανισορροπία συμβάλλουν οι παραγόμενες κυτοκίνες, η απόκριση στο νευροορμονικό στρες και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η απαγόρευση λήψης τροφής από το στόμα είναι συνηθισμένη πρακτική. Ο οργανισμός για να καλύψει τις ενεργειακές του ανάγκες, αρχίζει να εξαντλεί τα αποθέματά του. Αυτή η απόκριση διατηρείται εξελικτικά και είναι απαραίτητη για τη βραχυπρόθεσμη επιβίωση. Ωστόσο, αν παραταθεί αυτή η καταβολική κατάσταση, τότε καθίσταται επιβλαβής και προκαλεί σοβαρές διαταραχές στους ιστούς. Η αναβολική φάση ξεκινά μόλις υποχωρήσει η σήψη και ο οργανισμός θέτει σε έλεγχο το στρες. Μόνο τότε η διατροφή μπορεί να εξουδετερώσει αποτελεσματικά το αρνητικό ισοζύγιο πρωτεϊνών (και ενέργειας), έτσι ώστε να τεθεί σε λειτουργία η αναδόμηση των ιστών (Wischmeyer, 2018).

Ο μεταβολισμός των ασθενών με σήψη διαταράσσεται σε πολλά επίπεδα. Ο μεταβολισμός όλων των μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λιπίδια)

απορρυθμίζεται. Η υπεργλυκαιμία αποτελεί συχνή μεταβολική διαταραχή σε αυτή την ομάδα ασθενών. Οφείλεται στη διαταραχή του μεταβολισμού του γλυκογόνου και στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αυξημένη διάσπαση των πρωτεϊνών και η μείωση των αμινοξέων οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Αυτή η κατάσταση οδηγεί στη συνέχεια σε απώλεια της μυϊκής μάζας και σε αύξηση της νοσηρότητας. Τέλος η σήψη χαρακτηρίζεται από αυξημένη λιπόλυση. Οι ασθενείς με σήψη παρουσιάζουν διαταραγμένο μεταβολισμό των λιπιδίων που χαρακτηρίζεται υπερτριγλυκεριδαιμία και μειωμένα επίπεδα των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών (Englert&Rogers, 2016).

Ελλείψει αντενδείξεων, προκρίνεται η εντερική διατροφή, ως μέθοδος διατροφικής υποστήριξης του ασθενούς με σήψης. Αυτή η προσέγγιση αντισταθμίζει τη διατροφική αποδυνάμωση που προκαλείται από τη νόσο και συγχρόνως λειτουργεί υποστηρικτικά στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού, στη διατήρηση του φραγμού του βλεννογόνου του εντέρου και στην προαγωγή της ενεργειακής ενίσχυσης των ιστών (Xu et al., 2024).

Όλα τα παραπάνω απαιτούν την εξειδικευμένη υποστήριξη, με βάση την εκτίμηση και την παρακολούθηση των ενεργειακών απαιτήσεων, την παροχή των κατάλληλων διατροφικών συστατικών και τη διατήρηση του ισοζυγίου αζώτου και των φυσιολογικών επιπέδων των ηλεκτρολυτών. Οι θερμιδικοί στόχοι πρέπει να εξατομικεύονται, στη βάση της εκτίμησης της ενεργειακής δαπάνης, όπως υπολογίζεται από την έμμεση θερμιδομετρία (Oshima et al., 2017).

Για τους ασθενείς χωρίς γαστρεντερικές αντενδείξεις, η εντερική σίτιση (από το στόμα ή μέσω καθετήρα σίτισης) πρέπει να ξεκινά από τα πρώτα 24ωρα της νοσηλείας, υπό την προϋπόθεση ότι καθίσταται ανεκτή από τον ασθενή. Η εντερική διατροφή τιτλοποιείται, καλύπτοντας αρχικά από το 20 ως το 50% των διατροφικών απαιτήσεων, με σκοπό την αξιολόγηση της ανοχής, τον έλεγχο της λειτουργίας του γαστρεντερικού και την εκτίμηση της επίδρασης της εντερικής σίτισης στο ενεργειακό και ηλεκτρολυτικό ισοζύγιο του ασθενούς. Η θετική αποτίμηση, θέτει τη χορήγηση της εντερικής σίτισης, σύμφωνα με τις μέγιστες θερμιδικές ανάγκες του ασθενούς. Εναλλακτικά προτείνεται η παρεντερική διατροφή. Τα σκευάσματα παρεντερικής διατροφής χορηγούνται όταν η εντερική διατροφή δεν καθίσταται ανεκτή από τον ασθενή (de Man et al., 2024).

Στη διατροφική υποστήριξη προτείνεται η χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν συστατικά, όπως αργινίνη, γλουταμίνη, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, λινολεϊκό οξύ, σελήνιο και αντιοξειδωτικά συμπληρώματα. Ωστόσο το όφελος αυτών των συστατικών δεν έχει τεκμηριωθεί από τυχαιοποιημένες μελέτες (De Waele et al., 2020). Η χορήγηση σκευασμάτων με προβιοτικά και πρεβιοτικά φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα για το μικροβίωμα του εντέρου, καθώς βελτιώνει τον εντερικό φραγμό του εντέρου, την ανοσολογική άμυνα με την

αποτροπή της εισβολής παθογόνων και τις απειλητικές μεταβολικές διαταραχές (Sunetal., 2022).

7.5.Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή

Η σήψη έχει τεκμηριωθεί ως μια απειλητική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία πολλών οργάνων. Μεταξύ άλλων οι σηπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές του μηχανισμού πήξης του αίματος. Αυτές οι διαταραχές εξελίσσονται στη βάση μιας προθρομβωτικής προδιάθεσης, που περιλαμβάνει όλες τις κλινικές εκδηλώσεις της θρομβο-εμβολικής νόσου, από την μικροαγγειακή προσβολή, ως την εν τω βάθειφλεβοθρόμβωση, την πνευμονική εμβολή ή και την διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Tsantesetal., 2023).

Κατά τη διάρκεια της σήψης ο μηχανισμός της πήξης διαταράσσεται σε όλα τα επίπεδα. Ειδικότερα η διαδικασία της πήξης ενεργοποιείται και αντίθετα οι αντιπηκτικοί μηχανισμοί, καταστέλλονται. Ως συνέπεια αυτής της διαταραχής οι σηπτικοί ασθενείς μεταβαίνουν σε μια προθρομβωτική κατάσταση (Sungurluetal., 2020). Υπό αυτές τις συνθήκες καθίσταται αναγκαία η εργαστηριακή εκτίμηση του μηχανισμού της πήξης, με τη αξιολόγηση των συμβατικών δοκιμασιών, όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ο χρόνος προθρομβίνης (PT), ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, το INR (διεθνής κανονικοποιημένη αναλογία), ή τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (FDPs), όπως τα d-dimers και τα επίπεδα ινωδογόνου (Denningetal., 2019).

Επί του παρόντος, δεν έχει τεκμηριωθεί μια εξειδικευμένη αντιμετώπιση των διαταραχών της πήξης για τους σηπτικούς ασθενείς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του InternationalSurvivingSepsis προτείνουν την απλοποιημένη προσέγγιση της φαρμακευτικής προφυλακτικής αγωγής με σκευάσματα ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH- Low-molecular-weightheparin) (Evansetal., 2021).

7.6.Έλεγχος των επίπεδων γλυκόζης του αίματος

Η σηπτική κατάσταση προάγει την υπεργλυκαιμία, που οφείλεται στην υποκείμενη παθοφυσιολογία του βαρέως πάσχοντα ασθενή. Η υπεργλυκαιμία αιτιολογείται από τη συνεργική δράση διαφόρων μηχανισμών, όπως η διαταραχή του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, η διαταραχή του συμπαθητικού συστήματος, η υπερβολική κατανάλωση γλυκογόνου, η προηγμένη γλυκονεογένεση και η αντίσταση στην ινσουλίνη (Marik&Bellomo, 2013).

Η διαταραχή του γλυκομεταβολισμού συνδέεται με μια σειρά από αρνητικές επιδράσεις στον σηπτικό ασθενή. Η υπεργλυκαιμία συνδέεται στενά με υψηλά επίπεδα γαλακτικού και την γαλακτική οξέωση. Η υπεργλυκαιμία επιδρά αρνητικά στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα.

Σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας τα ουδετερόφιλα υπολειτουργούν και αποτέλεσμα ανεπαρκή λειτουργική φαγοκυττάρωση και τη βακτηριακή θανάτωση. Επίσης η υπεργλυκαιμία δρα αρνητικά στη μικροαγγειακή λειτουργία, με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα. Η υπεργλυκαιμία δημιουργεί ένα περιβάλλον γλυκοτοξικότητας, που διαταράσσει σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες, που έχουν σχέση με τις λιπιδικές μεμβράνες, τα νουκλεϊκά οξέα και την πρωτεϊνική σύνθεση (Nugentetal., 2016).

Η υπεργλυκαιμία στην σήψη έχει συνδεθεί με χειρότερη πρόγνωση. Ως εκ τούτου, θεωρείται ζωτικής σημασίας η επίτευξη της νορμογλυκαιμίας για αυτή την ομάδα ασθενών (Wangetal., 2023).

Η ινσουλινοθεραπεία προκρίνεται ως η βασική μέθοδος ελέγχου των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη σχετίζεται με βελτιωμένα αποτελέσματα νοσηρότητας και θνησιμότητας για τους ασθενείς. Ωστόσο προϋπόθεση της αποτελεσματικής ινσουλινοθεραπείας είναι η εντατική παρακολούθηση των τιμών της γλυκόζης στο αίμα, καθώς ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας πρέπει να ελαχιστοποιηθεί. Ο κίνδυνος της σοβαρής υπογλυκαιμίας θεωρείται ως το σημαντικότερο μειονέκτημα της ινσουλινοθεραπείας. Πολλές οδηγίες συνιστούν τη συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (κάθε 30-60 λεπτά ή κάθε 1-2 ώρες) μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης και σε τακτική βάση (κάθε 4 ώρες) μόλις σταθεροποιηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (Wangetal., 2023). Η American Diabetes Association συστήνει ένα εύρος τιμών γλυκόζης 140–180 mg/dl και το American College of Physicians προτείνει ένα εύρος τιμών γλυκόζης 140–200 mg/dl. Αντίθετα, η Society of CriticalCareMedicine υποστηρίζει ότι τα επίπεδα γλυκόζης πρέπει να διατηρούνται κάτω από 150 mg/dl (Mengetal., 2024).

8. Αποκατάσταση μετά τη σήψη

Μετά από ένα επεισόδιο νοσηλείας για σήψη, υπολογίζεται ότι οι μισοί ασθενείς αναρρώνουν πλήρως, το 1/3 των ασθενών αποβιώνει τον πρώτο χρόνο και το 1/10 των ασθενών παρουσιάζει μακροχρόνιες επιπλοκές, που συχνά συνδέονται με αναπηρίες (Prescott&Angus, 2018). Ο βαθμός αποκατάστασης και επανάκτησης της υγείας και της λειτουργικότητας δεν είναι ίδιος για όλους τους ασθενείς. Σημαντικό ρόλο έχουν οι επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, καθώς και το επίπεδο υγείας, πριν από το επεισόδιο της σήψης (Prescott&Angus, 2018).

Σε αυτή τη βάση, οι ασθενείς μετά τη νοσηλεία για σήψη και ιδιαίτερα όταν πρέπει να μεσολαβήσει η αναγκαιότητα της νοσηλείας στη ΜΕΘ, αναπτύσσουν μόνιμες ή προσωρινές αναπηρίες, που έχουν σχέση με τη νευρο-μυϊκή λειτουργικότητα, την αισθητηριακή αντίληψη, τη γνωστική και την ψυχική λειτουργία. Συνήθως αυτές οι διαταραχές είναι αποτέλεσμα της συνδυαστικής επίδρασης επιβαρυντικών συνδρόμων, που έχουν σχέση με τους μύες και το νευρικό σύστημα (μυοπάθεια και πολυνευροπάθεια), με τον χρόνιο πόνο, με την επιβάρυνση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας ή με την γνωστική εξασθένηση (Ferrante et al., 2015).

Ειδικά η γνωστική εξασθένηση περιλαμβάνει διαταραχές της μνήμης, μειωμένο επίπεδο προσοχής, διαταραχές της λεκτικής απόδοσης ή και διαταραγμένη εκτελεστική λειτουργία. Επίσης παρατηρούνται διαταραχές στο επίπεδο της ψυχικής υγείας, με σημαντικότερες το άγχος, την κατάθλιψη, την απώλεια όρεξης ή την παρατεταμένη κόπωση. Αυτές οι διαταραχές οφείλονται στην προσβολή του νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για σήψη μέσω ποικίλων μηχανισμών, όπως η εγκεφαλική ισχαιμία, οι μεταβολικές διαταραχές και η νευροφλεγμονή (Annane&Sharshar, 2015).

Οι επιζώντες της σήψης βιώνουν συχνά την αναγκαιότητα της επανεισαγωγής στο νοσοκομείο. Αυτή η προοπτική αφορά περίπου το 1/3 των ασθενών και υποκινείται στο υπόβαθρο της δυσλειτουργίας των οργάνων, της μειωμένης ανοσίας ή ακόμα και της

εντερικής δυσβίωσης, λόγω της πολυφαρμακίας και της καταστροφής του μικροβιώματος του εντέρου. Αυτές οι διαταραχές πυροδοτούν καταστάσεις όπως η συστηματική λοίμωξη, η επανενεργοποίηση της σήψης και ακόμα εξάρσεις της προηγούμενης χρόνιας ασθένειας (Daviesetal., 2018).

Στη σχετική βιβλιογραφία όλα τα παραπάνω ενσωματώθηκαν στον όρο «σύνδρομο μετά τη σήψη» (PSS - Post-SepsisSyndrome). Αυτή η κατάσταση ορίζεται ως ένα σύμπλεγμα επιπτώσεων, που συμπεριλαμβάνουν μακροχρόνιες σωματικές, ψυχικές και γνωστικές διαταραχές μετά την ανάρρωση για ένα επεισόδιο σήψης, που σχετίζεται με την πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, με χρόνιες αναπηρίες και ακόμα με τον πρόωρο θάνατο. Το PSS σχετίζεται με αρκετούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διαμοιράζονται την πολύπλοκη αλληλεπίδραση της ανοσολογικής απορρύθμισης, της επίμονης φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Επίσης σημειώνεται ότι το συγκεκριμένο σύνδρομο έχει πολλές ομοιότητες με το σύνδρομο μετα-εντατικής θεραπείας (PICS - Post-IntensiveCareSyndrome) (vanderSlikkeetal., 2020).

Ο ασθενής μετά από τη νοσηλεία για τη σήψη τίθεται υπό σε ένα διεπιστημονικό πλαίσιο φροντίδας, από μια ομάδα επαγγελματιών υγείας, που παρέχουν ένα πρόγραμμα ολοκληρωμένης φροντίδας. Ένα πρωτόκολλο αποκατάστασης του ασθενούς που νοσηλεύεται εξαιτίας μιας σηπτικής κατάστασης, διαμορφώνεται στη βάση μιας σειράς παρεμβάσεων, που τίθενται σε ρεαλιστική εφαρμογή από τα πρώιμα στάδια της σήψης. Οι πρώιμες παρεμβάσεις αποκατάστασης έχουν σαν σκοπό τη βελτίωση της σωματικής λειτουργίας και τη μείωση του κινδύνου αναπηρία. Σε αυτές τις παρεμβάσεις προτείνονται η πρώιμη κινητοποίηση, η φυσικοθεραπεία και οι εργοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης αποσκοπούν στη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας και στη μείωση των γνωστικών βλαβών. Σε αυτές περιλαμβάνονται η γνωστική εκπαίδευση, η νευροψυχολογική και νευρογνωστική αποκατάσταση και παρεμβάσεις που βασίζονται στην ενσυνειδητότητα. Στο ίδιο πλαίσιο προτείνεται η ψυχολογική υποστήριξη για τη μείωση των συμπτωμάτων άγχους, κατάθλιψης και μετατραυματικού στρες, κυρίως με παρεμβάσεις όπως η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία ή άλλες ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις (Jouffroyetal., 2024).

Σημαντικό ρόλο στην μετα-νοσοκομειακή φροντίδα έχει η εκπαίδευση και η αυτοδιαχείριση. Σε αυτό το πεδίο προτείνονται εκπαιδευτικές και συμβουλευτικές παρεμβάσεις σχετικά με την αποτελεσματική διαχείριση των συννοσηροτήτων, την τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής, την αποτελεσματική χρήση της υγειονομικής περίθαλψης, την πρόληψη άλλων νοσημάτων με τον συστηματικό εμβολιασμό και ακόμα την τήρηση των κανόνων της προσωπικής υγιεινής (Annane&Sharshar, 2015).

Τα προγράμματα αποκατάστασης αποτελούν σημαντική παράμετρο φροντίδας για τον ασθενή μετά από τη νοσηλεία για σήψη. Έχουν σαν σκοπό την επανάκτηση της λειτουργικής και γνωστικής ανεξαρτησίας και την επανένταξη στην καθημερινότητα, με τους κατά το δυνατόν φυσιολογικούς όρους. Τελικός σκοπός είναι η διατήρηση της αυτονομίας και η επανάκτηση ενός αξιοπρεπούς επιπέδου ποιότητας ζωής. Σε ορισμένα συστήματα παρέχεται η δυνατότητα της ενδονοσοκομειακής αποκατάστασης, σε ειδικές κλινικές αποκατάστασης. Αυτά τα προγράμματα έχουν διάρκεια 3-4 εβδομάδες και παρέχουν εξειδικευμένες θεραπείες ανάλογα με τις δυνατότητες της μονάδας αποκατάστασης. Εναλλακτικά προτείνεται η εισαγωγή του ασθενούς σε ειδικά κέντρα αποκατάστασης, είτε ως εσωτερικοί είτε ως εξωτερικοί ασθενείς. Σε αυτά τα κέντρα παρέχονται εξειδικευμένες υπηρεσίες, που περιλαμβάνουν όλα τα προαναφερόμενα: φυσικοθεραπεία με σκοπό τη λειτουργική νευρομυϊκή αποκατάσταση, εργοθεραπεία με σκοπό την ανάκτηση και διατήρηση της αυτονομίας, μέσω της βελτίωσης της κινητικής αυτονομίας και λειτουργικότητας και του συλλογιστικού συντονισμού νου και σώματος, λογοθεραπεία με σκοπό την ανάκτηση της ομιλίας και της κατάποσης και ψυχολογική υποστήριξη, με σκοπό την αυτογνωσία και την ενδυνάμωση του ατόμου (Bornetal., 2023).

Συμπεράσματα

Η σήψη παραμένει ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα για την σύγχρονη ιατρική. Η παθοφυσιολογία της σήψης προσβάλλει σχεδόν όλα τα όργανα και συστήματα. Υπό αυτή την προοπτική, ο σηπτικός ασθενής αντιμετωπίζεται ως μια ολότητα, καθώς τόσο η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού απέναντι στον σηπτικό παράγοντα, όσο και η δράση των παθογόνων βακτηρίων και των τοξινών αυτών, θέτουν τον οργανισμό στον γνωστό «καταρράκτη» της σήψης. Σαφώς δεν καθίσταται δυνατόν να γίνει κατανοητός ο αναφερόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός. Υπό αυτό το πρίσμα, η παρούσα εργασία επιχείρησε να προσεγγίσει το ζήτημα της σήψης στη βάση της κλινικής διαχείρισης και της υποστηρικτικής φροντίδας και λιγότερο σε μια θεωρητική προσέγγιση πολύπλοκων βιολογικών μηχανισμών.

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, που έχουν αναπτυχθεί μετά από τις σχετικές αναθεωρήσεις πολλών χρόνων και εκτεταμένης έρευνας, έχουν συνθέσει ένα οργανωμένο και δομημένο πρωτόκολλο διαχείρισης του ασθενούς με σήψη. Ωστόσο αυτό το πρωτόκολλο συνεχίζει να έχει αδυναμίες και κενά, καθώς δεν έχουν παραμετροποιηθεί και τεκμηριωθεί με επαρκή στοιχεία όλες οι προτεινόμενες παρεμβάσεις, σε σχέση με επαρκή αποδεικτικά στοιχεία. Σε αυτή τη βάση, ως βασικός στόχος τίθεται η πρόωπη ανίχνευση μιας σηπτικής κατάστασης αν είναι δυνατόν κατά τα αρχικά στάδια και η ταχύτατη έναρξη της υποστήριξης του ασθενούς. Αυτές οι παρεμβάσεις έχουν σαν σκοπό να καθυστερήσουν ή να αναστείλουν την εξελισσόμενη παθοφυσιολογία και να προλάβουν την μετάβαση του ασθενούς στην επόμενη δυσχερή κατάσταση της σηπτικής καταπληξίας.

Στο παρασκήνιο της πραγματικότητας, η επιδημιολογική έξαρση της σήψης διαμορφώνεται υπό το πρίσμα μιας σειράς παραγόντων, που αλληλεπιδρούν με το σύγχρονο υγειονομικό πλαίσιο. Ο πληθυσμός της τρίτης και της τέταρτης ηλικίας αυξάνει καθώς και το προσδόκιμο

ηλικιακό όριο ζωής. Παράλληλα η πρόοδος της ιατρικής έχει θέσει πολλά χρόνια νοσήματα σε καθεστώς μακροημέρευσης, καθώς τα διαθέσιμα φάρμακα και η ευκολία πρόσβασης σε σύγχρονες θεραπείες είναι διαθέσιμα για μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Ωστόσο στο ζήτημα της σήψης αυτά τα πλεονεκτήματα προσκρούουν στο φαινόμενο της έλλειψης νέων αντιβιοτικών ή και στην ανάπτυξη της αντοχής των μικροβίων στα υπάρχοντα αντιβιοτικά. Αποδεδειγμένα καταγράφεται η ανάπτυξης ανθεκτικότητας πολλών μικροβιακών στελεχών, σε όλο τον κόσμο, από τις αναπτυγμένες ως τις υπό ανάπτυξη χώρες. Υπό αυτή τη θεώρηση, καθίσταται εξόχως αναγκαίο το ζήτημα της ορθής χρήσης των αντιβιοτικών και της εφαρμογής όλων των αναγκαίων μέτρων επιτήρησης, που έχουν σαν σκοπό τον περιορισμό της ανάπτυξης πολυανθεκτικών στελεχών.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Ahuja, N., Mishra, A., Gupta, R., & Ray, S. (2023). Biomarkers in sepsis-looking for the Holy Grail or chasing a mirage! *World journal of critical care medicine*, 12(4), 188–203. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v12.i4.188>
2. Annane, D., & Sharshar, T. (2015). Cognitive decline after sepsis. *The Lancet. Respiratory medicine*, 3(1), 61–69. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70246-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70246-2)
3. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*, 11, 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
4. Aya, H. D., Rhodes, A., Chis Ster, I., Fletcher, N., Grounds, R. M., & Cecconi, M. (2017). Hemodynamic Effect of Different Doses of Fluids for a Fluid Challenge: A Quasi-Randomized Controlled Study. *Critical care medicine*, 45(2), e161–e168. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002067>
5. Bakker, J., Nijsten, M. W., & Jansen, T. C. (2013). Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of intensive care*, 3(1), 12. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-12>
6. Barichello, T., Generoso, J. S., Singer, M., & Dal-Pizzol, F. (2022). Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. *Critical care (London, England)*, 26(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>
7. Binnie, A., Lage, J., & Dos Santos, C. C. (2020). How can biomarkers be used to differentiate between infection and non-infectious causes of inflammation? *Evidence-Based Practice of Critical Care*, 319–324.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-64068-8.00055-9>

8. Blot, S., Antonelli, M., Arvaniti, K., Blot, K., Creagh-Brown, B., de Lange, D., De Waele, J., Deschepper, M., Dikmen, Y., Dimopoulos, G., Eckmann, C., Francois, G., Girardis, M., Koulenti, D., Labeau, S., Lipman, J., Lipovestky, F., Maseda, E., Montravers, P., Mikstacki, A., ... Abdominal Sepsis Study (AbSeS) group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine (2019). Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive care medicine*, 45(12), 1703–1717. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05819-3>
9. Born, S., Matthäus-Krämer, C., Bichmann, A., Boltz, H. S., Esch, M., Heydt, L., Sell, S., Streich, K., Scherag, A., Reinhart, K., Hartog, C. S., & Fleischmann-Struzek, C. (2023). Sepsis survivors and caregivers perspectives on post-acute rehabilitation and aftercare in the first year after sepsis in Germany. *Frontiers in medicine*, 10, 1137027. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1137027>
10. Brown, R. M., & Semler, M. W. (2019). Fluid Management in Sepsis. *Journal of intensive care medicine*, 34(5), 364–373. <https://doi.org/10.1177/0885066618784861>
11. Caironi, P., & Gattinoni, L. (2009). The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 7(4), 259–267. <https://doi.org/10.2450/2009.0002-09>
12. Caironi, P., Langer, T., & Gattinoni, L. (2015). Albumin in critically ill patients: the ideal colloid?. *Current opinion in critical care*, 21(4), 302–308. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000223>
13. Caironi, P., Tognoni, G., Masson, S., Fumagalli, R., Pesenti, A., Romero, M., Fanizza, C., Caspani, L., Faenza, S., Grasselli, G., Iapichino, G., Antonelli, M., Parrini, V., Fiore, G., Latini, R., Gattinoni, L., & ALBIOS Study Investigators (2014). Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *The New England journal of medicine*, 370(15), 1412–1421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1305727>
14. Carugati, M., Aliberti, S., Sotgiu, G., Blasi, F., Gori, A., Menendez, R., Encheva, M., Gallego, M., Leuschner, P., Ruiz-Buitrago, S., Battaglia, S., Fantini, R., Pascual-Guardia, S., Marin-Corral, J., Restrepo, M. I., & GLIMP Collaborators (2020). Bacterial etiology of community-acquired pneumonia in immunocompetent hospitalized patients and appropriateness of empirical treatment recommendations: an international point-prevalence study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 39(8), 1513–1525. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03870-3>

15. Casey, J. D., Brown, R. M., & Semler, M. W. (2018). Resuscitation fluids. *Current opinion in critical care*, 24(6), 512–518. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000551>
16. Casserly, B., Phillips, G. S., Schorr, C., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Osborn, T. M., Reinhart, K., Selvakumar, N., & Levy, M. M. (2015). Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Critical care medicine*, 43(3), 567–573. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000742>
17. Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018). Sepsis and septic shock. *Lancet* (London, England), 392(10141), 75–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
18. Chan, Y. L., Han, S. T., Li, C. H., Wu, C. C., & Chen, K. F. (2017). Transfusion of Red Blood Cells to Patients with Sepsis. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1946. <https://doi.org/10.3390/ijms18091946>
19. Charlton, M., & Thompson, J. P. (2019). Pharmacokinetics in sepsis. *BJA education*, 19(1), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2018.09.006>
20. Chiu, C., & Legrand, M. (2021). Epidemiology of sepsis and septic shock. *Current opinion in anaesthesiology*, 34(2), 71–76. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000958>
21. Chousterman, B. G., Swirski, F. K., & Weber, G. F. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in immunopathology*, 39(5), 517–528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
22. Ciesielczuk, H., Wilks, M., Castelain, S., Choquet, M., Morotti, M., Pluquet, E., Sambri, V., Tassinari, M., Zannoli, S., Cavalié, L., Dupont, H., & Guet-Revillet, H. (2018). Multicenter performance evaluation of the Unyvero IAI cartridge for detection of intra-abdominal infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 37(11), 2107–2115. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3345-0>
23. Cinel, I., Kasapoglu, U. S., Gul, F., & Dellinger, R. P. (2020). The initial resuscitation of septic shock. *Journal of critical care*, 57, 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.02.004>
24. Claire-Del Granado, R., & Mehta, R. L. (2016). Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC nephrology*, 17(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>
25. Cockerill, F. R., 3rd, Wilson, J. W., Vetter, E. A., Goodman, K. M., Torgerson, C. A., Harmsen, W. S., Schleck, C. D., Ilstrup, D. M., Washington, J. A., 2nd, & Wilson, W. R. (2004). Optimal testing parameters for blood cultures. *Clinical infectious diseases*:

- an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 38(12), 1724–1730. <https://doi.org/10.1086/421087>
26. Comstedt, P., Storgaard, M., & Lassen, A. T. (2009). The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 17, 67. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-67>
 27. Cosnett J. E. (1989). The origins of intravenous fluid therapy. *Lancet (London, England)*, 1(8641), 768–771. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92583-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92583-x)
 28. Cui, N., Zhang, H., Chen, Z., & Yu, Z. (2019). Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *The Journal of international medical research*, 47(4), 1573–1579. <https://doi.org/10.1177/0300060518822404>
 29. Damiani, E., Donati, A., Serafini, G., Rinaldi, L., Adrario, E., Pelaia, P., Busani, S., & Girardis, M. (2015). Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one*, 10(5), e0125827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125827>
 30. Daniels R. (2011). Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 66Suppl 2, ii11–ii23. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq515>
 31. Davies, R., O'Dea, K., & Gordon, A. (2018). Immune therapy in sepsis: Are we ready to try again? *Journal of the Intensive Care Society*, 19(4), 326–344. <https://doi.org/10.1177/1751143718765407>
 32. De Backer, D., Aldecoa, C., Njimi, H., & Vincent, J. L. (2012). Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Critical care medicine*, 40(3), 725–730. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823778ee>
 33. de Jong, E., van Oers, J. A., Beishuizen, A., Vos, P., Vermeijden, W. J., Haas, L. E., Loef, B. G., Dormans, T., van Melsen, G. C., Kluiters, Y. C., Kemperman, H., van den Elsen, M. J., Schouten, J. A., Streefkerk, J. O., Krabbe, H. G., Kieft, H., Kluge, G. H., van Dam, V. C., van Pelt, J., Bormans, L., ... de Lange, D. W. (2016). Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(7), 819–827. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
 34. de Man, A. M. E., Gunst, J., & Reintam Blaser, A. (2024). Nutrition in the intensive care unit: from the acute phase to beyond. *Intensive care medicine*, 50(7), 1035–1048. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07458-9>

35. De Waele J. J. (2024). Importance of timely and adequate source control in sepsis and septic shock. *Journal of intensive medicine*, 4(3), 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2024.01.002>
36. De Waele, E., Malbrain, M. L. N. G., & Spapen, H. (2020). Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*, 12(2), 395. <https://doi.org/10.3390/nu12020395>
37. De Waele, J. J., & Sakr, Y. (2019). How I search for a sepsis source. *Critical care (London, England)*, 23(1), 386. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2675-3>
38. De Waele, J. J., Girardis, M., & Martin-Loeches, I. (2022). Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*, 48(12), 1799–1802. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06852-5>
39. Dellinger R. P. (2015). Foreword. The Future of Sepsis Performance Improvement. *Critical care medicine*, 43(9), 1787–1789. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001231>
40. Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., Gea-Banacloche, J., Keh, D., Marshall, J. C., Parker, M. M., Ramsay, G., Zimmerman, J. L., Vincent, J. L., Levy, M. M., & Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*, 32(3), 858–873. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4>
41. Denning, N. L., Aziz, M., Gurien, S. D., & Wang, P. (2019). DAMPs and NETs in Sepsis. *Frontiers in immunology*, 10, 2536. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>
42. Díaz-Martín, A., Martínez-González, M. L., Ferrer, R., Ortiz-Leyba, C., Piacentini, E., Lopez-Pueyo, M. J., Martín-Loeches, I., Levy, M. M., Artigas, A., Garnacho-Montero, J., & Edusepsis Study Group (2012). Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Critical care (London, England)*, 16(6), R223. <https://doi.org/10.1186/cc11869>
43. Dietrich, M., Hölle, T., Lalev, L. D., Loos, M., Schmitt, F. C. F., Fiedler, M. O., Hackert, T., Richter, D. C., Weigand, M. A., & Fischer, D. (2022). Plasma Transfusion in Septic Shock—A Secondary Analysis of a Retrospective Single-Center Cohort. *Journal of Clinical Medicine*, 11(15), 4367. <https://doi.org/10.3390/jcm11154367>
44. Du Clos, T. W., & Mold, C. (2004). C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunologic research*, 30(3), 261–277. <https://doi.org/10.1385/IR:30:3:261>

45. Du, H., Bing, J., Hu, T., Ennis, C. L., Nobile, C. J., & Huang, G. (2020). *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS pathogens*, 16(10), e1008921. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921>
46. Dulhunty, J. M., Roberts, J. A., Davis, J. S., Webb, S. A., Bellomo, R., Gomersall, C., Shirwadkar, C., Eastwood, G. M., Myburgh, J., Paterson, D. L., Starr, T., Paul, S. K., Lipman, J., & BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group * (2015). A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(11), 1298–1305. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0857OC>
47. Dupuis, C., Sonnevile, R., Adrie, C., Gros, A., Darmon, M., Bouadma, L., & Timsit, J. F. (2017). Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Annals of intensive care*, 7(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0226-5>
48. Engelmann, L., & Schmitt, D. V. (2014). "Tarragona-Strategie"--adäquateAntibiotikatherapie auf der Intensivstation [Tarragona strategy--appropriate antibiotic therapy in the ICU]. *MedizinischeKlinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 109(3), 156–161. <https://doi.org/10.1007/s00063-013-0310-7>
49. Englert, J. A., & Rogers, A. J. (2016). Metabolism, Metabolomics, and Nutritional Support of Patients with Sepsis. *Clinics in chest medicine*, 37(2), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.011>
50. Esen, F., Senturk, E., Ozcan, P. E., Ahishali, B., Arican, N., Orhan, N., Ekizoglu, O., Kucuk, M., & Kaya, M. (2012). Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis. *Critical care medicine*, 40(4), 1214–1220. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823779ca>
51. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., Belley-Cote, E., ... Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
52. Fernando, S. M., Tran, A., Taljaard, M., Cheng, W., Rochwerg, B., Seely, A. J. E., & Perry, J. J. (2018). Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 168(4), 266–275. <https://doi.org/10.7326/M17-2820>
53. Ferrante, L. E., Pisani, M. A., Murphy, T. E., Gahbauer, E. A., Leo-Summers, L. S., & Gill, T. M. (2015). Functional trajectories among older persons before and after

- critical illness. *JAMA internal medicine*, 175(4), 523–529.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7889>
54. Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 286(14), 1754–1758.
 55. Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., Artigas, A., Schorr, C., & Levy, M. M. (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical care medicine*, 42(8), 1749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>
 56. Flaatten, H., de Lange, D. W., Artigas, A., Bin, D., Moreno, R., Christensen, S., Joynt, G. M., Bagshaw, S. M., Sprung, C. L., Benoit, D., Soares, M., & Guidet, B. (2017). The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. *Intensive care medicine*, 43(9), 1319–1328. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4718-z>
 57. Gamarra-Morales, Y., Molina-López, J., Santiago-Ruiz, F.-C., Herrera-Quintana, L., Vázquez-Lorente, H., Gascón-Luna, F., & Planells, E. (2024). Efficiency of IL-6 in Early Prognosis and Follow-Up in Critically Ill Patients with Septic Shock. *Diseases*, 12(11), 298. <https://doi.org/10.3390/diseases12110298>
 58. Gauer, R., Forbes, D., & Boyer, N. (2020). Sepsis: Diagnosis and Management. *American family physician*, 101(7), 409–418.
 59. Ghanem-Zoubi, N., Khoury, J., Arnon, M., Zorbavel, D., Geffen, Y., & Paul, M. (2019). Risk Factors for Non-Albicans Candidemia Focusing on Prior Antifungal and Immunosuppressive Therapy. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 21(5), 303–307.
 60. Giuliano, C., Patel, C. R., & Kale-Pradhan, P. B. (2019). A Guide to Bacterial Culture Identification And Results Interpretation. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 44(4), 192–200.
 61. Gomez, H., & Kellum, J. A. (2015). Lactate in sepsis. *JAMA*, 313(2), 194–195. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13811>
 62. Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i1585. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
 63. Gouel-Cheron, A., Swihart, B. J., Warner, S., Mathew, L., Strich, J. R., Mancera, A., Follmann, D., & Kadri, S. S. (2022). Epidemiology of ICU-Onset Bloodstream Infection: Prevalence, Pathogens, and Risk Factors Among 150,948 ICU Patients at

- 85 U.S. Hospitals. *Critical care medicine*, 50(12), 1725–1736. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005662>
64. Grasselli, G., Scaravilli, V., Mangioni, D., Scudeller, L., Alagna, L., Bartoletti, M., Bellani, G., Biagioni, E., Bonfanti, P., Bottino, N., Coloretti, I., Cutuli, S. L., De Pascale, G., Ferlicca, D., Fior, G., Forastieri, A., Franzetti, M., Greco, M., Guzzardella, A., Linguadoca, S., ... Bandera, A. (2021). Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*, 160(2), 454–465. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>
65. Gregoriano, C., Heilmann, E., Molitor, A., & Schuetz, P. (2020). Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *Journal of thoracic disease*, 12(Suppl 1), S5–S15. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.11.63>
66. Guidet, B., Martinet, O., Boulain, T., Philippart, F., Poussel, J. F., Maizel, J., Forceville, X., Feissel, M., Hasselmann, M., Heininger, A., & Van Aken, H. (2012). Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Critical care (London, England)*, 16(3), R94. <https://doi.org/10.1186/cc11358>
67. Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhamoon, A. S. (2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE open medicine*, 7, 2050312119835043. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
68. Hahn R. G. (2020). Understanding volume kinetics. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 64(5), 570–578. <https://doi.org/10.1111/aas.13533>
69. Hammond, N. E., Taylor, C., Finfer, S., Machado, F. R., An, Y., Billot, L., Bloos, F., Bozza, F., Cavalcanti, A. B., Correa, M., Du, B., Hjortrup, P. B., Li, Y., McIntyre, L., Saxena, M., Schortgen, F., Watts, N. R., Myburgh, J., Fluid-TRIPS and Fluidos Investigators, & George Institute for Global Health, The ANZICS Clinical Trials Group, BRICNet, and the REVA research Network (2017). Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. *PloS one*, 12(5), e0176292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176292>
70. He, R. R., Yue, G. L., Dong, M. L., Wang, J. Q., & Cheng, C. (2024). Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications-A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 25(16), 9010. <https://doi.org/10.3390/ijms25169010>
71. Henriksen, D. P., Pottegård, A., Laursen, C. B., Jensen, T. G., Hallas, J., Pedersen, C., & Lassen, A. T. (2015). Risk factors for hospitalization due to community-acquired sepsis - a population-based case-control study. *PloS one*, 10(4), e0124838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124838>

72. Herwanto, V., Shetty, A., Nalos, M., Chakraborty, M., McLean, A., Eslick, G. D., & Tang, B. (2019). Accuracy of Quick Sequential Organ Failure Assessment Score to Predict Sepsis Mortality in 121 Studies Including 1,716,017 Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care explorations*, 1(9), e0043. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000043>
73. Hopwood D. A. (2007). How do antibiotic-producing bacteria ensure their self-resistance before antibiotic biosynthesis incapacitates them?. *Molecular microbiology*, 63(4), 937–940. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05584.x>
74. Hoste, E. A., Maitland, K., Brudney, C. S., Mehta, R., Vincent, J. L., Yates, D., Kellum, J. A., Mythen, M. G., Shaw, A. D., & ADQI XII Investigators Group (2014). Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British journal of anaesthesia*, 113(5), 740–747. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu300>
75. Hotchkiss, R. S., & Sherwood, E. R. (2015). Immunology. Getting sepsis therapy right. *Science (New York, N.Y.)*, 347(6227), 1201–1202. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8334>
76. Hung, S. K., Lan, H. M., Han, S. T., Wu, C. C., & Chen, K. F. (2020). Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection. *Biomedicines*, 8(11), 494. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110494>
77. Ippolito, M., & Cortegiani, A. (2023). Empirical decision-making for antimicrobial therapy in critically ill patients. *BJA education*, 23(12), 480–487. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2023.09.001>
78. Iskander, K. N., Osuchowski, M. F., Stearns-Kurosawa, D. J., Kurosawa, S., Stepien, D., Valentine, C., & Remick, D. G. (2013). Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiological reviews*, 93(3), 1247–1288. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>
79. Jouffroy, R., Djossou, F., Nevriere, R., Jaber, S., Vivien, B., Heming, N., & Gueye, P. (2024). The chain of survival and rehabilitation for sepsis: concepts and proposals for healthcare trajectory optimization. *Annals of intensive care*, 14(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01282-6>
80. Kato, H., Hagihara, M., Asai, N., Shibata, Y., Koizumi, Y., Yamagishi, Y., & Mikamo, H. (2021). Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of global antimicrobial resistance*, 24, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.009>
81. Khilnani, G. C., Tiwari, P., Zirpe, K. G., Chaudhry, D., Govil, D., Dixit, S., Kulkarni, A. P., Todi, S. K., Hadda, V., Jain, N., Govindagoudar, M. B., Samavedam, S., Jha, S. K., Tyagi, N., Jaju, M. R., & Sharma, A. (2022). Guidelines for the Use of Procalcitonin for Rational Use of Antibiotics. *Indian journal of critical care medicine*

- : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 26(Suppl 2), S77–S94. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24326>
82. Kumamoto, C. A., Gresnigt, M. S., & Hube, B. (2020). The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Current opinion in microbiology*, 56, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.05.006>
 83. Kumar, N. R., Balraj, T. A., Kempegowda, S. N., & Prashant, A. (2024). Multidrug-Resistant Sepsis: A Critical Healthcare Challenge. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 13(1), 46. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010046>
 84. Kushimoto, S., Akaishi, S., Sato, T., Nomura, R., Fujita, M., Kudo, D., Kawazoe, Y., Yoshida, Y., & Miyagawa, N. (2016). Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute medicine & surgery*, 3(4), 293–297. <https://doi.org/10.1002/ams2.207>
 85. Lambden, S., Laterre, P. F., Levy, M. M., & Francois, B. (2019). The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical care (London, England)*, 23(1), 374. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>
 86. Lamontagne, F., Rochwerg, B., Lytvyn, L., Guyatt, G. H., Møller, M. H., Annane, D., Kho, M. E., Adhikari, N. K. J., Machado, F., Vandvik, P. O., Dodek, P., Leboeuf, R., Briel, M., Hashmi, M., Camsooksai, J., Shankar-Hari, M., Baraki, M. K., Fugate, K., Chua, S., Marti, C., ... Siemieniuk, R. A. C. (2018). Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ (Clinical research ed.)*, 362, k3284. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3284>
 87. Largman-Chalamish, M., Wasserman, A., Silberman, A., Levinson, T., Ritter, O., Berliner, S., Zeltser, D., Shapira, I., Rogowski, O., & Shenhar-Tsarfaty, S. (2022). Differentiating between bacterial and viral infections by estimated CRP velocity. *PloS one*, 17(12), e0277401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277401>
 88. Laupland, K. B., & Leal, J. R. (2020). Defining microbial invasion of the bloodstream: a structured review. *Infectious diseases (London, England)*, 52(6), 391–395. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1727948>
 89. Lee, E. H., Lee, K. H., Song, Y. G., & Han, S. H. (2022). Discrepancy of C-Reactive Protein, Procalcitonin and Interleukin-6 at Hospitalization: Infection in Patients with Normal C-Reactive Protein, Procalcitonin and High Interleukin-6 Values. *Journal of clinical medicine*, 11(24), 7324. <https://doi.org/10.3390/jcm11247324>
 90. Lee, Y., Puumala, E., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2021). Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chemical reviews*, 121(6), 3390–3411. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00199>

91. Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*, 44(6), 925–928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
92. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J. L., Ramsay, G., & SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*, 31(4), 1250–1256.
93. Lewis K. (2020). The Science of Antibiotic Discovery. *Cell*, 181(1), 29–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.056>
94. Lin, L., & Wong, H. (2017). Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models. *Pharmaceutics*, 9(4), 41. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040041>
95. Lin, Y. L., Chen, I. C., Yen, J. H., Lai, C. S., Tsai, Y. C., Lu, C. T., Wu, C. Y., Lin, W. S., Lin, C. H., & Huang, Y. C. (2022). Invasive Candidiasis in Hospitalized Patients with Major Burns. *Journal of personalized medicine*, 12(1), 47. <https://doi.org/10.3390/jpm12010047>
96. Lira, A., & Pinsky, M. R. (2014). Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. *Annals of intensive care*, 4, 38. <https://doi.org/10.1186/s13613-014-0038-4>
97. Llitjos, J. F., Carrol, E. D., Osuchowski, M. F., Bonneville, M., Scicluna, B. P., Payen, D., Randolph, A. G., Witte, S., Rodriguez-Manzano, J., François, B., & Sepsis biomarker workshop group (2024). Enhancing sepsis biomarker development: key considerations from public and private perspectives. *Critical care (London, England)*, 28(1), 238. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05032-9>
98. Lohan R. (2019). Imaging of ICU Patients. *Thoracic Imaging: Basic to Advanced*, 173–194. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2544-1_7
99. Lundy, D. J., & Trzeciak, S. (2009). Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Critical care clinics*, 25(4), 721–viii. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.06.002>
100. Macdonald, S. P. J., Keijzers, G., Taylor, D. M., Kinnear, F., Arendts, G., Fatovich, D. M., Bellomo, R., McCutcheon, D., Fraser, J. F., Ascencio-Lane, J. C., Burrows, S., Litton, E., Harley, A., Anstey, M., Mukherjee, A., & REFRESH trial investigators (2018). Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive care medicine*, 44(12), 2070–2078. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5433-0>
101. Macdonald, S., Peake, S. L., Corfield, A. R., & Delaney, A. (2022). Fluids or vasopressors for the initial resuscitation of septic shock. *Frontiers in medicine*, 9, 1069782. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1069782>

102. Malbrain, M. L., Marik, P. E., Witters, I., Cordemans, C., Kirkpatrick, A. W., Roberts, D. J., & Van Regenmortel, N. (2014). Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiology intensive therapy*, 46(5), 361–380. <https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0060>
103. Malbrain, M. L., Van Regenmortel, N., & Owczuk, R. (2015). It is time to consider the four D's of fluid management. *Anaesthesiology intensive therapy*, 47 Spec No, s1–s5. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0070>
104. Marik, P. E., & Bellomo, R. (2013). Stress hyperglycemia: an essential survival response!. *Critical care (London, England)*, 17(2), 305. <https://doi.org/10.1186/cc12514>
105. Markwart, R., Saito, H., Harder, T., Tomczyk, S., Cassini, A., Fleischmann-Struzek, C., Reichert, F., Eckmanns, T., & Allegranzi, B. (2020). Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*, 46(8), 1536–1551. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06106-2>
106. Martínez, M. L., Ferrer, R., Torrents, E., Guíllamat-Prats, R., Gomà, G., Suárez, D., Álvarez-Rocha, L., Pozo Laderas, J. C., Martín-Loeches, I., Levy, M. M., Artigas, A., & Edusepsis Study Group (2017). Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical care medicine*, 45(1), 11–19. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002011>
107. Martin-Loeches, I., Muriel-Bombín, A., Ferrer, R., Artigas, A., Sole-Violan, J., Lorente, L., Andaluz-Ojeda, D., Prina-Mello, A., Herrán-Monge, R., Suberviola, B., Rodríguez-Fernández, A., Merino, P., Loza, A. M., García-Olivares, P., Anton, E., Tamayo, E., Trapiello, W., Blanco, J., Bermejo-Martin, J. F., & GRECIA group (2017). The protective association of endogenous immunoglobulins against sepsis mortality is restricted to patients with moderate organ failure. *Annals of intensive care*, 7(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0268-3>
108. Martin-Loeches, I., Timsit, J. F., Leone, M., de Waele, J., Sartelli, M., Kerrigan, S., Azevedo, L. C. P., & Einav, S. (2019). Clinical controversies in abdominal sepsis. Insights for critical care settings. *Journal of critical care*, 53, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.05.023>
109. McCarty, T. P., White, C. M., & Pappas, P. G. (2021). Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infectious disease clinics of North America*, 35(2), 389–413. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.007>
110. Meng, J., Li, X., Xiao, Y., Tang, H., Liu, P., Wu, Y., Xiong, Y., & Gao, S. (2024). Intensive or liberal glucose control in intensive care units for septic patients? A meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Diabetes & metabolic syndrome*, 18(5), 103045. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2024.103045>
111. Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L. A., Dean, N. C., Fine, M. J., Flanders, S. A., Griffin, M. R., Metersky, M. L., Musher, D. M., Restrepo, M. I., & Whitney, C. G. (2019). Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(7), e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
 112. Michaelis, C., & Grohmann, E. (2023). Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(2), 328. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020328>
 113. Miron, M., Blaj, M., Ristescu, A. I., Iosep, G., Avădanei, A. N., Iosep, D. G., Crișan-Dabija, R., Ciocan, A., Perțea, M., Manciu, C. D., Luca, Ș., Grigorescu, C., & Luca, M. C. (2024). Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Microorganisms*, 12(1), 213. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010213>
 114. Monge García, M. I., Guijo González, P., Gracia Romero, M., Gil Cano, A., Oscier, C., Rhodes, A., Grounds, R. M., & Cecconi, M. (2015). Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. *Intensive care medicine*, 41(7), 1247–1255. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3898-7>
 115. Monnet, X., & Teboul, J. L. (2015). Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!. *Critical care (London, England)*, 19(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0708-5>
 116. Monti, G., Landoni, G., Taddeo, D., Isella, F., & Zangrillo, A. (2015). Clinical aspects of sepsis: an overview. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1237, 17–33. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1776-1_3
 117. Moreno, R., Rhodes, A., Singer, M., Vincent, J. L., & authors. (2023). Real-world inter-observer variability of the sequential organ failure assessment (SOFA) score in intensive care medicine: the time has come for an update: authors' reply. *Critical care (London, England)*, 27(1), 182. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04468-9>
 118. Moschopoulos, C. D., Dimopoulou, D., Dimopoulou, A., Dimopoulou, K., Protopapas, K., Zavras, N., Tsiodras, S., Kotanidou, A., & Fragkou, P. C. (2023). New Insights into the Fluid Management in Patients with Septic Shock. *Medicina*, 59(6), 1047. <https://doi.org/10.3390/medicina59061047>

119. Mukherjee, V., & Evans, L. (2017). Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Current opinion in critical care*, 23(5), 412–416. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000438>
120. Mustahsin, M., Maitra, S., Anand, R. K., Soneja, M., Madan, K., Darlong, V., & Baidya, D. K. (2023). Transfusion trigger in the critically ill with sepsis or septic shock: A prospective study. *The Indian journal of medical research*, 158(3), 276–283. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_329_22
121. Muteeb, G., Rehman, M. T., Shahwan, M., & Aatif, M. (2023). Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals*, 16(11), 1615. <https://doi.org/10.3390/ph16111615>
122. Nugent, K., Edriss, H., & Selvan, K. (2016). Hyperglycemia and outcomes in patients with sepsis. *Journal of thoracic disease*, 8(7), E575–E577. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.05.63>
123. Oliveira, M., Antunes, W., Mota, S., Madureira-Carvalho, Á., Dinis-Oliveira, R. J., & Dias da Silva, D. (2024). An Overview of the Recent Advances in Antimicrobial Resistance. *Microorganisms*, 12(9), 1920. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091920>
124. Opal, S. M., & van der Poll, T. (2015). Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *Journal of internal medicine*, 277(3), 277–293. <https://doi.org/10.1111/joim.12331>
125. Oshima, T., Berger, M. M., De Waele, E., Guttormsen, A. B., Heidegger, C. P., Hiesmayr, M., Singer, P., Wernerman, J., & Pichard, C. (2017). Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(3), 651–662. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.010>
126. Papageorgiou, C., Jourdi, G., Adjambri, E., Walborn, A., Patel, P., Fareed, J., Elalamy, I., Hoppensteadt, D., & Gerotziafas, G. T. (2018). Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(9_suppl), 8S–28S. <https://doi.org/10.1177/1076029618806424>
127. Papathanakos, G., Andrianopoulos, I., Xenikakis, M., Papathanasiou, A., Koulenti, D., Blot, S., Koulouras, V. (2023). Clinical Sepsis Phenotypes in Critically Ill Patients. *Microorganisms*, 11, 2165.
128. Papazian, L., Klompas, M., & Luyt, C. E. (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive care medicine*, 46(5), 888–906. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>

129. Pathak, A., & Agrawal, A. (2019). Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers in immunology*, 10, 943. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>
130. Permpikul, C., Tongyoo, S., Viarasilpa, T., Trainarongsakul, T., Chakorn, T., & Udompanturak, S. (2019). Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 199(9), 1097–1105. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1034OC>
131. Pescatori, L. C., Brambati, M., Messina, C., Mauri, G., Di Leo, G., Silvestri, E., Sardanelli, F., & Sconfienza, L. M. (2018). Clinical impact of computed tomography in the emergency department in nontraumatic chest and abdominal conditions. *Emergency radiology*, 25(4), 393–398. <https://doi.org/10.1007/s10140-018-1592-0>
132. Pitre, T., Drover, K., Chaudhuri, D., Zeraaktar, D., Menon, K., Gershengorn, H. B., Jayaprakash, N., Spencer-Segal, J. L., Pastores, S. M., Nei, A. M., Annane, D., & Rochwerg, B. (2024). Corticosteroids in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review, Pairwise, and Dose-Response Meta-Analysis. *Critical care explorations*, 6(1), e1000. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000001000>
133. Póvoa, P., Coelho, L., & Bos, L. D. J. (2020). New biomarkers for respiratory infections. *Current opinion in pulmonary medicine*, 26(3), 232–240.
134. Póvoa, P., Coelho, L., Dal-Pizzol, F., Ferrer, R., Huttner, A., Conway Morris, A., Nobre, V., Ramirez, P., Rouze, A., Salluh, J., Singer, M., Sweeney, D. A., Torres, A., Waterer, G., & Kalil, A. C. (2023). How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive care medicine*, 49(2), 142–153.
135. Póvoa, P., Nseir, S., & Salluh, J. (2023). Severe community-acquired pneumonia: in search of the guiding star. *Intensive care medicine*, 49(6), 656–658. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07063-2>
136. Prescott, H. C., & Angus, D. C. (2018). Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*, 319(1), 62–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17687>
137. Prescott, H. C., & Iwashyna, T. J. (2019). Improving Sepsis Treatment by Embracing Diagnostic Uncertainty. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(4), 426–429. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201809-646PS>
138. Reddy P. (2022). Clinical Approach to Nosocomial Bacterial Sepsis. *Cureus*, 14(8), e28601. <https://doi.org/10.7759/cureus.28601>
139. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinhan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and

- Septic Shock: 2016. *Critical care medicine*, 45(3), 486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
140. Rochwerf, B., Oczkowski, S. J., Siemieniuk, R. A. C., Agoritsas, T., Belley-Cote, E., D'Aragon, F., Duan, E., English, S., Gossack-Keenan, K., Alghuroba, M., Szczeklik, W., Menon, K., Alhazzani, W., Sevransky, J., Vandvik, P. O., Annane, D., & Guyatt, G. (2018). Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*, 46(9), 1411–1420. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003262>
 141. Romo, J. A., & Kumamoto, C. A. (2020). On Commensalism of Candida. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 6(1), 16. <https://doi.org/10.3390/jof6010016>
 142. Ryoo, S. M., Lee, J., Lee, Y. S., Lee, J. H., Lim, K. S., Huh, J. W., Hong, S. B., Lim, C. M., Koh, Y., & Kim, W. Y. (2018). Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Critical care medicine*, 46(6), e489–e495. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003030>
 143. Sakr, Y., Rubatto Birri, P. N., Kotfis, K., Nanchal, R., Shah, B., Kluge, S., Schroeder, M. E., Marshall, J. C., Vincent, J. L., & Intensive Care Over Nations Investigators (2017). Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Critical care medicine*, 45(3), 386–394. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002189>
 144. Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(13), 1946. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
 145. Salluh, J. I., & Póvoa, P. (2017). Corticosteroids in Severe Sepsis and Septic Shock: A Concise Review. *Shock (Augusta, Ga.)*, 47(1S Suppl 1), 47–51. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000704>
 146. Santacroce, E., D'Angerio, M., Ciobanu, A. L., Masini, L., Lo Tartaro, D., Coloretti, I., Busani, S., Rubio, I., Meschiari, M., Franceschini, E., Mussini, C., Girardis, M., Gibellini, L., Cossarizza, A., & De Biasi, S. (2024). *Advances and Challenges in Sepsis Management: Modern Tools and Future Directions*. *Cells*, 13(5), 439. <https://doi.org/10.3390/cells13050439>
 147. Sartelli, M., Tascini, C., Coccolini, F., Dellai, F., Ansaloni, L., Antonelli, M., Bartoletti, M., Bassetti, M., Boncagni, F., Carlini, M., Cattelan, A. M., Cavaliere, A., Ceresoli, M., Cipriano, A., Cortegiani, A., Cortese, F., Cristini, F., Cucinotta, E., Dalfino, L., De Pascale, G., ... Viale, P. (2024). Management of intra-abdominal infections: recommendations by the Italian council for the optimization of

- antimicrobial use. *World journal of emergency surgery : WJES*, 19(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13017-024-00551-w>
148. Saugel, B., Malbrain, M. L., & Perel, A. (2016). Hemodynamic monitoring in the era of evidence-based medicine. *Critical care (London, England)*, 20(1), 401. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1534-8>
 149. Scerbo, M. H., Kaplan, H. B., Dua, A., Litwin, D. B., Ambrose, C. G., Moore, L. J., Murray, C. C., Wade, C. E., & Holcomb, J. B. (2016). Beyond Blood Culture and Gram Stain Analysis: A Review of Molecular Techniques for the Early Detection of Bacteremia in Surgical Patients. *Surgical infections*, 17(3), 294–302. <https://doi.org/10.1089/sur.2015.099>
 150. Schupp, T., Weidner, K., Rusnak, J., Jawhar, S., Forner, J., Dulatahu, F., Brück, L. M., Hoffmann, U., Kittel, M., Bertsch, T., Akin, I., & Behnes, M. (2023). D-Dimer Levels and the Disseminated Intravascular Coagulation Score to Predict Severity and Outcomes in Sepsis or Septic Shock. *Clinical laboratory*, 69(5), 10.7754/Clin.Lab.2022.221015. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.221015>
 151. Seymour, C. W., Gesten, F., Prescott, H. C., Friedrich, M. E., Iwashyna, T. J., Phillips, G. S., Lemeshow, S., Osborn, T., Terry, K. M., & Levy, M. M. (2017). Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *The New England journal of medicine*, 376(23), 2235–2244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1703058>
 152. Seymour, C. W., Gomez, H., Chang, C. H., Clermont, G., Kellum, J. A., Kennedy, J., Yende, S., & Angus, D. C. (2017). Precision medicine for all? Challenges and opportunities for a precision medicine approach to critical illness. *Critical care (London, England)*, 21(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1836-5>
 153. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 762–774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
 154. Shankar-Hari, M., Singer, M., & Spencer, J. (2017). Can Concurrent Abnormalities in Free Light Chains and Immunoglobulin Concentrations Identify a Target Population for Immunoglobulin Trials in Sepsis?. *Critical care medicine*, 45(11), 1829–1836. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002627>
 155. Shapiro, N. I., Douglas, I. S., Brower, R. G., Brown, S. M., Exline, M. C., Ginde, A. A., Gong, M. N., Grissom, C. K., Hayden, D., Hough, C. L., Huang, W., Iwashyna, T. J., Jones, A. E., Khan, A., Lai, P., Liu, K. D., Miller, C. D., Oldmixon, K., Park, P. K., ... Self, W. H. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early

- Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network, (2023). Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *The New England journal of medicine*, 388(6), 499–510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212663>
156. Shi, R., Hamzaoui, O., De Vita, N., Monnet, X., & Teboul, J. L. (2020). Vasopressors in septic shock: which, when, and how much?. *Annals of translational medicine*, 8(12), 794. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.04.24>
 157. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
 158. Singh, D. K., Tóth, R., & Gácsér, A. (2020). Mechanisms of Pathogenic Candida Species to Evade the Host Complement Attack. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 94. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00094>
 159. Spampinato, C., & Leonardi, D. (2013). Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *BioMed research international*, 2013, 204237. <https://doi.org/10.1155/2013/204237>
 160. Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
 161. Suarez-de-la-Rica, A., & Maseda, E. (2022). Precision Medicine in Sepsis and Septic Shock. *Journal of clinical medicine*, 11(18), 5332. <https://doi.org/10.3390/jcm11185332>
 162. Sun, T., Wang, L. & Zhang, H. (2022). Intestinal Microbiota in Sepsis. *Intensive Care Respiration*, 2, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s44231-022-00001-8>
 163. Sungurlu, S., Kuppy, J., & Balk, R. A. (2020). Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis. *Critical care clinics*, 36(2), 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.002>
 164. Tabah, A., Bassetti, M., Kollef, M. H., Zahar, J. R., Paiva, J. A., Timsit, J. F., Roberts, J. A., Schouten, J., Giamarellou, H., Rello, J., De Waele, J., Shorr, A. F., Leone, M., Poulakou, G., Depuydt, P., & Garnacho-Montero, J. (2020). Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive care medicine*, 46(2), 245–265. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>

165. Tabah, A., Lipman, J., Barbier, F., Buetti, N., Timsit, J. F., & On Behalf OfTheEscmid Study Group For Infections In Critically Ill Patients-Esgcip (2022). Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 362. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030362>
166. Takano, H., Kanda, N., Wakimoto, Y., Ohbe, H., & Nakamura, K. (2025). Intravenous immunoglobulin for mortality and inflammatory status in patients with sepsis: a retrospective database study. *Frontiers in immunology*, 15, 1511481. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1511481>
167. Taylor, C. B., Hammond, N. E., Laba, T. L., Watts, N., Thompson, K., Saxena, M., Micallef, S., Finfer, S., Myburgh, J., & FLUID TRIPS DCE (2017). Drivers of choice of resuscitation fluid in the intensive care unit: a discrete choice experiment. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 19(2), 134–141.
168. Teboul J. L. (2022). How to integrate hemodynamic variables during resuscitation of septic shock?.*Journal of intensive medicine*, 3(2), 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2022.09.003>
169. Thompson, K., Venkatesh, B., &Finfer, S. (2019). Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Internal medicine journal*, 49(2), 160–170. <https://doi.org/10.1111/imj.14199>
170. Timsit, J. F., Bassetti, M., Cremer, O., Daikos, G., de Waele, J., Kallil, A., Kipnis, E., Kollef, M., Laupland, K., Paiva, J. A., Rodríguez-Baño, J., Ruppé, É., Salluh, J., Taccone, F. S., Weiss, E., & Barbier, F. (2019). Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive care medicine*, 45(2), 172–189. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05520-5>
171. Torres, A., Niederman, M. S., Chastre, J., Ewig, S., Fernandez-Vandellos, P., Hanberger, H., Kollef, M., Li Bassi, G., Luna, C. M., Martin-Loeches, I., Paiva, J. A., Read, R. C., Rigau, D., François Timsit, J., Welte, T., &Wunderink, R. (2018). Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ open research*, 4(2), 00028-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00028-2018>
172. Tsantes, A. G., Parastatidou, S., Tsantes, E. A., Bonova, E., Tsante, K. A., Mantzios, P. G., Vaiopoulos, A. G., Tsalas, S., Konstantinidi, A., Houhoula, D., Iacovidou, N., Piovani, D., Nikolopoulos, G. K., &Sokou, R. (2023). Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(2), 350. <https://doi.org/10.3390/life13020350>

173. Ture, Z., Güner, R., & Alp, E. (2022). Antimicrobial stewardship in the intensive care unit. *Journal of intensive medicine*, 3(3), 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2022.10.001>
174. Ueyama, H., & Kiyonaka, S. (2017). Predicting the Need for Fluid Therapy-Does Fluid Responsiveness Work?. *Journal of intensive care*, 5, 34. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0210-7>
175. Vakkalanka, J. P., Harland, K. K., Swanson, M. B., & Mohr, N. M. (2018). Clinical and epidemiological variability in severe sepsis: an ecological study. *Journal of epidemiology and community health*, 72(8), 741–745. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-210501>
176. Valeanu, L., Bubenek-Turconi, S. I., Ginghina, C., & Balan, C. (2021). Hemodynamic Monitoring in Sepsis-A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(9), 1559. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091559>
177. van der Slikke, E. C., An, A. Y., Hancock, R. E. W., & Bouma, H. R. (2020). Exploring the pathophysiology of post-sepsis syndrome to identify therapeutic opportunities. *EBioMedicine*, 61, 103044. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103044>
178. Varela, M. F., Stephen, J., Lekshmi, M., Ojha, M., Wenzel, N., Sanford, L. M., Hernandez, A. J., Parvathi, A., & Kumar, S. H. (2021). Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(5), 593. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>
179. Vendemiato, A. V., von Nowakonski, A., Marson, F. A., & Levy, C. E. (2015). Microbiological characteristics of sepsis in a University hospital. *BMC infectious diseases*, 15, 58. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0798-y>
180. Vincent J. L. (2020). Transfusion thresholds: the dangers of guidelines based on randomized controlled trials. *Intensive care medicine*, 46(4), 714–716. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05889-3>
181. Vincent, J. L., & De Backer, D. (2013). Circulatory shock. *The New England journal of medicine*, 369(18), 1726–1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208943>
182. Vincent, J. L., De Backer, D., & Wiedermann, C. J. (2016). Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *Journal of critical care*, 35, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.04.019>
183. Vincent, J. L., de Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., Sprung, C. L., Colardyn, F., & Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the

- European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*, 26(11), 1793–1800. <https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00016>
184. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
 185. Vincent, J. L., Sakr, Y., Singer, M., Martin-Loeches, I., Machado, F. R., Marshall, J. C., Finfer, S., Pelosi, P., Brazzi, L., Aditjaningsih, D., Timsit, J. F., Du, B., Wittebole, X., Máca, J., Kannan, S., Gorordo-Delsol, L. A., De Waele, J. J., Mehta, Y., Bonten, M. J. M., Khanna, A. K., ... EPIC III Investigators (2020). Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*, 323(15), 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
 186. Virág, M., Leiner, T., Rottler, M., Ocskay, K., & Molnar, Z. (2021). Individualized Hemodynamic Management in Sepsis. *Journal of Personalized Medicine*, 11(2), 157. <https://doi.org/10.3390/jpm11020157>
 187. Vivas, M. C., Villamarín Guerrero, H. F., Tascon, A. J., & Valderrama-Aguirre, A. (2021). Plasma interleukin-6 levels correlate with survival in patients with bacterial sepsis and septic shock. *Interventional medicine & applied science*, 11(4), 224–230. <https://doi.org/10.1556/1646.2020.00006>
 188. Volanakis J. E. (2001). Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*, 38(2-3), 189–197. [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(01\)00042-6](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(01)00042-6)
 189. Vu, T. L. H., Vu, Q. D., Hoang, B. L., Nguyen, T. C. T., Ta, T. D. N., Nadjm, B., & van Doorn, H. R. (2020). Factors influencing choices of empirical antibiotic treatment for bacterial infections in a scenario-based survey in Vietnam. *JAC-antimicrobial resistance*, 2(4), dlac087. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa087>
 190. Wang, L., Wang, M., Du, J., & Gong, Z. C. (2023). Intensive insulin therapy in sepsis patients: Better data enables better intervention. *Heliyon*, 9(3), e14063. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14063>
 191. Wang, X., Guo, Z., Chai, Y., Wang, Z., Liao, H., Wang, Z., & Wang, Z. (2023). Application Prospect of the SOFA Score and Related Modification Research Progress in Sepsis. *Journal of clinical medicine*, 12(10), 3493. <https://doi.org/10.3390/jcm12103493>

192. Waters, J., & Shorr, A. F. (2023). Bloodstream Infection and Gram-Negative Resistance: The Role for Newer Antibiotics. *Antibiotics*, 12(6), 977. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060977>
193. Weinberger, J., Rhee, C., & Klompas, M. (2020). A Critical Analysis of the Literature on Time-to-Antibiotics in Suspected Sepsis. *The Journal of infectious diseases*, 222(Suppl 2), S110–S118. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa146>
194. Wiersinga, W. J., & van der Poll, T. (2022). Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*, 86, 104363. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104363>
195. Wilson, D. N., Hauryliuk, V., Atkinson, G. C., & O'Neill, A. J. (2020). Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. *Nature reviews. Microbiology*, 18(11), 637–648. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0386-z>
196. Wischmeyer P. E. (2018). Nutrition Therapy in Sepsis. *Critical care clinics*, 34(1), 107–125. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.008>
197. Wu, Y., Potempa, L. A., El Kebir, D., & Filep, J. G. (2015). C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biological chemistry*, 396(11), 1181–1197. <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0149>
198. Xu, F., Lu, G., & Wang, J. (2024). Enhancing sepsis therapy: the evolving role of enteral nutrition. *Frontiers in nutrition*, 11, 1421632. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1421632>
199. Xu, H. G., Tian, M., & Pan, S. Y. (2022). Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 59(2), 93–111. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1988047>
200. Yang, X., Zeng, J., Yu, X., Wang, Z., Wang, D., Zhou, Q., Bai, T., & Xu, Y. (2023). PCT, IL-6, and IL-10 facilitate early diagnosis and pathogen classifications in bloodstream infection. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 22(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00653-4>
201. Yende, S., Kellum, J. A., Talisa, V. B., Peck Palmer, O. M., Chang, C. H., Filbin, M. R., Shapiro, N. I., Hou, P. C., Venkat, A., LoVecchio, F., Hawkins, K., Crouser, E. D., Newman, A. B., & Angus, D. C. (2019). Long-term Host Immune Response Trajectories Among Hospitalized Patients With Sepsis. *JAMA network open*, 2(8), e198686. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8686>
202. Zadroga, R., Williams, D. N., Gottschall, R., Hanson, K., Nordberg, V., Deike, M., Kuskowski, M., Carlson, L., Nicolau, D. P., Sutherland, C., & Hansen, G. T. (2013). Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(6), 790–797. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1021>

203. Zarychanski, R., Abou-Setta, A. M., Turgeon, A. F., Houston, B. L., McIntyre, L., Marshall, J. C., & Fergusson, D. A. (2013). Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309(7), 678–688. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.430>
204. Zhu, L., Dong, H., Li, L., & Liu, X. (2025). The Mechanisms of Sepsis Induced Coagulation Dysfunction and Its Treatment. *Journal of inflammationresearch*, 18, 1479–1495. <https://doi.org/10.2147/JIR.S504184>
205. Zilahi, G., Artigas, A., & Martin-Loeches, I. (2016). What's new in multidrug-resistant pathogens in the ICU?. *Annals of intensivecare*, 6(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0199-4>