



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Σήψη και Θνητότητα στη Μ.Ε.Θ.: Διαφορές μεταξύ ηλικιακών ομάδων και άνω και κάτω των 65 ετών”

Φλώρος Ηλίας, Νοσηλευτής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ζακυνθινός Επαμεινώνδας**, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας - Επιβλέπων Καθηγητής.
2. **Τσολάκη Βασιλική**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας - Μέλος Τριμελούς Επιτροπής.
3. **Μακρής Δημοσθένης**, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας - Μέλος Τριμελούς Επιτροπής.

Λάρισα, 08/08/2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»

**"Sepsis and Mortality in the ICU: Differences between the
age groups of over and under 65"**

Πίνακας περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - Η σήψη και η θνητότητα στη Μ.Ε.Θ.	6
1.1 Ορισμός της σήψης.....	6
1.2 Σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ	10
1.3 Μηχανισμοί που οδηγούν σε θνητότητα.....	12
1.4 Παράγοντες κινδύνου	13
1.5 Επιδημιολογικά στοιχεία	14
1.6 Θεραπευτικές παρεμβάσεις και πρόγνωση	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Ηλικιακές ομάδες και σήψη	20
2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με σήψη.....	20
2.2 Διαφορές ηλικιωμένων έναντι νεότερων ασθενών.....	22
2.3 Αντιμετώπιση και θεραπευτική απόκριση ανά ηλικιακή ομάδα	23
2.4 Επίπτωση της σήψης στη λειτουργία της Μ.Ε.Θ	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - Σήψη και θνητότητα σε ασθενείς <65 Ετών	26
3.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	26
3.2 Κλινικά Χαρακτηριστικά.....	26
3.3 Πρόγνωση και Έκβαση.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Σήψη και θνητότητα σε ασθενείς ≥65 Ετών	29
4.1 Γηριατρικός πληθυσμός – Ορισμός.....	29
4.2 Πολυνοσηρότητα και φαρμακευτική επιβάρυνση.....	30
4.3 Μειωμένη ανταπόκριση και ανοσολογική απάντηση.....	32
4.4 Θνητότητα και παραμονή στη Μ.Ε.Θ.	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	35
Μεθοδολογία	35
Τύπος Μελέτης	35
Στρατηγική Αναζήτησης Βιβλιογραφίας.....	35
Κριτήρια Συμπερίληψης.....	35
Κριτήρια Αποκλεισμού	36
Περιορισμοί	36
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	Error! Bookmark not defined.
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - Σύγκριση μεταξύ ηλικιακών ομάδων	45
5.1 Διαφορές σε ποσοστά θνητότητας.....	45
5.2 Διαφορές στη διάρκεια νοσηλείας.....	45
5.3 Ανάγκη μηχανικής υποστήριξης	46

5.4 Δεοντολογικά ζητήματα και απόφαση διακοπής θεραπείας	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – Συζήτηση	48
Σήψη σε νεότερους έναντι ηλικιωμένων: διακριτές πορείες	48
Θνητότητα και μακροχρόνια πρόγνωση	48
Διάρκεια νοσηλείας και επιβάρυνση των Μ.Ε.Θ.	49
Ηθικά διλήμματα και δεοντολογική προσέγγιση	49
Περιορισμοί της μελέτης και μελλοντικές κατευθύνσεις	49
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	52

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η σήψη είναι μια από τις σοβαρότερες και συχνότερες αιτίες νοσηλείας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και σημαντικές συνέπειες στη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών. Παρά την πρόοδο στην ιατρική των ΜΕΘ και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, η πρόγνωση των ασθενών με σήψη εξακολουθεί να εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, με την ηλικία να αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους, αλλά όχι το μοναδικό.

Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ανθρώπων και η γήρανση του πληθυσμού έχουν οδηγήσει σε αυξανόμενο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών που εισάγονται σε Μ.Ε.Θ. με διάγνωση σήψης. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά σε σχέση με τους νεότερους, όσον αφορά την παθοφυσιολογία, την ανταπόκριση στη θεραπεία, και την τελική έκβαση. Η κατανόηση αυτών των διαφορών είναι καθοριστική για τη βελτίωση των μέσων αντιμετώπισης, την εξατομίκευση της φροντίδας και τη λήψη ιατρικών αποφάσεων βασισμένων στην πρόγνωση και στην ποιότητα ζωής, μετά τη νοσηλεία.

Η παρούσα εργασία στοχεύει να διερευνήσει τις διαφορές στην πορεία και την πρόγνωση των ασθενών με διάγνωση σήψης μεταξύ ασθενών άνω και κάτω των 65 ετών που νοσηλεύονται σε Μ.Ε.Θ., αναδεικνύοντας την ανάγκη για διαφορετικές προσεγγίσεις φροντίδας και παρέμβασης ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα και την κατάσταση της υγείας, συνολικά. Μέσα από την ανάλυση των δεδομένων της βιβλιογραφίας, επιχειρείται να αναδειχθούν κρίσιμα συμπεράσματα που μπορούν να συμβάλουν στον σχεδιασμό πιο αποτελεσματικών και ανθρωποκεντρικών πρωτοκόλλων εντατικής φροντίδας αλλά και τα κενά στο νομοθετικό πλαίσιο.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ζακυνθινό Επαμεινώνδα, Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας καθώς μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ και να εντρυφήσω σε ένα θέμα που με ενδιαφέρει και, ως Επιβλέπων Καθηγητής, αφιέρωσε χρόνο για την επίλυση των αποριών μου, επί της διαδικασίας συγγραφής της παρούσας Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας καθώς και το σύνολο της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης.

Ακόμη θέλω να ευχαριστήσω τα λοιπά μέλη της τριμελούς επιτροπής, την κ. Τσολάκη Βασιλική, Πνευμονολόγο – Εντατικολόγο και τον κ. Μακρή Δημοσθένη, Πνευμονολόγο – Εντατικολόγο οι οποίοι συμμετείχαν στην εξέταση της παρούσας διπλωματικής εργασίας και κατά τη διάρκεια του προγράμματος σπουδών παρείχαν ενδιαφέρουσες θεματικές ενότητες.

Παρόλο που δεν ανήκει στο διδακτικό προσωπικό, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τον Γραμματέα του Π.Μ.Σ., κ. Σπανό Μιχαήλ, για την πολύτιμη βοήθεια και άμεση γραμματειακή υποστήριξη στα πλαίσια της πρακτικής μου άσκηση και γενικά κατά τη διάρκεια του Π.Μ.Σ.

Τέλος θα ήθελα να αφιερώσω λίγο χρόνο στο να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου και στους φίλους μου, οι οποίοι με έχουν στηρίξει όλα αυτά τα χρόνια και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια αυτού του προγράμματος σπουδών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η σήψη αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες θνητότητας στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.), προκαλώντας πολυοργανική δυσλειτουργία ως απόκριση σε σοβαρή λοίμωξη. Η ηλικία των ασθενών αποτελεί κρίσιμο παράγοντα που επηρεάζει την έκβαση της νόσου και τη συνολική πρόγνωση.

Σκοπός: Η παρούσα εργασία στοχεύει στη σύγκριση της επίπτωσης, της κλινικής εικόνας, της διάρκειας νοσηλείας και της θνητότητας της σήψης σε δύο βασικές ηλικιακές ομάδες: ασθενείς κάτω των 65 ετών και ασθενείς 65 ετών και άνω.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση πρόσφατων επιστημονικών μελετών και μετα-ανάλύσεων, με στόχο την καταγραφή διαφορών στην κλινική πορεία, στην ανάγκη υποστηρικτικών θεραπειών και στις ηθικές προκλήσεις που προκύπτουν κατά τη λήψη αποφάσεων σε συνθήκες Μ.Ε.Θ.

Αποτελέσματα: Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα, παρατεταμένη παραμονή στη Μ.Ε.Θ., μεγαλύτερη ανάγκη για μηχανική υποστήριξη και μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση. Οι παράγοντες που επιβαρύνουν την πρόγνωση περιλαμβάνουν την πολυνοσηρότητα, τη φαρμακευτική επιβάρυνση και τη γενικευμένη φυσιολογική φθορά. Αντίθετα, οι ασθενείς κάτω των 65 ετών παρουσιάζουν βελτιωμένη πρόγνωση και ταχύτερη λειτουργική αποκατάσταση.

Συμπεράσματα: Η ηλικία αποτελεί μεν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, ωστόσο η διαχείριση της σήψης πρέπει να γίνεται με βάση εξατομικευμένα κριτήρια, λαμβάνοντας υπόψη τη λειτουργική κατάσταση και τις θεραπευτικές δυνατότητες κάθε ασθενούς. Η ανάγκη για πρόωπη διάγνωση, στοχευμένη θεραπεία και δεοντολογικά ισορροπημένη φροντίδα είναι επιτακτική τόσο στους ηλικιωμένους όσο και στους νεότερους ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: Σήψη, Θνητότητα, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Ηλικιωμένοι ασθενείς, Νεότεροι ασθενείς, Πολυνοσηρότητα, Μηχανική υποστήριξη, Ανοσολογική απόκριση.

ABSTRACT

Background: Sepsis is a life-threatening condition characterized by organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Despite significant advances in diagnostics and critical care management, sepsis remains a leading cause of mortality in Intensive Care Units (ICUs).

Objective: This thesis aims to investigate the differences in sepsis-related morbidity and mortality between two distinct age groups: patients under 65 years and those aged 65 years or older. Through a comprehensive literature review, it examines demographic, clinical, and functional parameters, as well as therapeutic strategies and ethical considerations in ICU settings.

Methodology: A literature review of recent scientific studies and meta-analyses was conducted, aiming to document differences in the clinical course, the need for supportive treatments, and the ethical challenges that arise during decision-making in ICU settings.

Results: Elderly patients (≥ 65 years) exhibit higher mortality rates, longer ICU stays, increased need for mechanical support, and slower response to treatment. Contributing factors include multimorbidity, polypharmacy, and immunosenescence. In contrast, younger patients demonstrate improved recovery, reduced long-term mortality, and greater physiological resilience despite severe infection.

Conclusion: The findings highlight the critical need for individualized approaches to sepsis management, with emphasis on early recognition, tailored interventions, and ethically sound decision-making. Biological age alone should not dictate the level of care; instead, prognosis, functional status, and patient-centered goals must guide clinical judgment in the ICU.

Key Words: Sepsis, Mortality, Intensive Care Unit, Elderly patients, Younger patients, Multimorbidity, Mechanical support, Immune response

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σήψη αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως, ειδικά σε ασθενείς που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.) (1). Παρά τις προόδους στην ιατρική, η πρόγνωση των ασθενών με σήψη παραμένει αβέβαιη και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία, οι συννοσηρότητες και η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της σήψης από την ιατρική ομάδα (2).

Η σήψη ορίζεται ως η απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από μια δυσανάλογη απόκριση του οργανισμού σε λοίμωξη (3). Στις Μ.Ε.Θ., η σήψη είναι μια συχνή διάγνωση και απαιτεί εξειδικευμένη, πολυεπίπεδη προσέγγιση για την υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών και την καταπολέμηση της λοίμωξης.

Η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Η αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων ασθενών στις Μ.Ε.Θ. καθιστά αναγκαία τη μελέτη της έκβασης αυτής της πληθυσμιακής ομάδας σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς (4). Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς άνω των 65 ετών παρουσιάζουν υψηλότερη θνητότητα σε περιπτώσεις σήψης, λόγω μειωμένης φυσιολογικής εφεδρείας, πολυνοσηρότητας και διαφοροποιημένης ανοσολογικής απόκρισης (5).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η καταγραφή και ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαφορές στη θνητότητα ασθενών με σήψη στις Μ.Ε.Θ., ανάλογα με την ηλικία, με κύριο διαχωρισμό στις ομάδες άνω και κάτω των 65 ετών, ώστε να καταστεί πιο σαφής η διαφοροποίηση και η σύγκριση μεταξύ τους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - Η σήψη και η θνητότητα στη Μ.Ε.Θ.

1.1 Ορισμός της σήψης

Η σήψη (sepsis) αποτελεί ένα σύνθετο, ταχέως εξελισσόμενο και συχνά απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο, το οποίο προκαλείται από μια μη ομαλή και υπέρμετρη απόκριση του οργανισμού (ανοσοποιητικό) σε μια λοίμωξη. Το αποτέλεσμα αυτής της απάντησης είναι η εκτεταμένη φλεγμονώδης αντίδραση, η δυσλειτουργία των οργάνων και, σε πολλές περιπτώσεις, η πολυοργανική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα το θάνατο. Η σήψη δεν είναι μια απλή ιατρική κατάσταση, αλλά μια συνεχής και πολυπαραγοντική διαδικασία, η οποία εξελίσσεται με μεγάλη ταχύτητα και απαιτεί άμεση ιατρική παρέμβαση, πριν να είναι αργά (3).

Μια από τις πρώιμες αναφορές της σήψης αποτελεί η Ιλιάδα, κείμενο του αρχαίου Έλληνα Όμηρου, και προέρχεται από την αρχαιοελληνική «σήψις» η οποία σημαίνει «αποσύνθεση». Ως ιατρική ορολογία η χρήση της λέξης «σήψη» συναντάται στα κείμενα του Ιπποκράτη (4^{ος} αιώνας π.Χ.), έχει την σημασία της αποδόμησης οργανικού ιστού και χρησιμοποιείται με την ίδια ερμηνεία από τον Αριστοτέλη, τον Πλούταρχο και Γαληνό (6-8).

Για την αντιμετώπιση και πρόληψη οποιασδήποτε ασθένειας ή νόσου είναι αναγκαία η ύπαρξη ορισμών, πρωτοκόλλων και προτύπων διεθνώς αναγνωρισμένων. Γι' αυτόν τον σκοπό το 1991 συνεδρίασαν στο Σικάγο το Αμερικανικό Κολλέγιο Θωρακοχειρουργών (American College of Chest Physicians – ACCP) και η Εταιρία Εντατικής Ιατρικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine - SCCM) με αποτέλεσμα τον πρώτο διεθνή ορισμό σήψης (9).

Κατά την διάρκεια του συνεδρίου του 1991 συμφωνήθηκαν οι παρακάτω ορισμοί:

Το Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απόκρισης (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) αναφέρεται στην απάντηση του σώματος σ' ένα επιβλαβή στρεσογόνο παράγοντα (π.χ. Λοίμωξη, τραύμα, φλεγμονή) με σκοπό τον εντοπισμό και την εξόντωση της πηγής του παράγοντα. Ένας ασθενής μπορεί να παρουσιάσει SIRS αν πληροί έστω 2 από τα παρακάτω κριτήρια:

- Θερμοκρασία σώματος μεγαλύτερη από 38° C ή μικρότερη από 36° C
- Καρδιακός ρυθμός >90 bpm
- Αναπνευστική συχνότητα >20 αναπνοές το λεπτό ή PaCO₂ <32 mm/Hg (4.3 kPa)
- Αριθμός λευκοκυττάρων >12.000/μL, <4.000/μL ή >10 άωρες μορφές (8)

Ως σήψη ορίζεται μια απειλητική κατάσταση για την ζωή του ασθενούς η οποία προκαλείται από οξεία φάση της απόκρισης του σώματος σε μία σοβαρή λοίμωξη. Επιπλέον για να αποδοθεί

η διάγνωση της σήψης θα πρέπει ο ασθενείς να εμφανίζει τουλάχιστον 2 από τα κριτήρια του SIRS που αναφέρθηκαν παραπάνω (6).

Ως σοβαρή σήψη ορίστηκε η παρουσία σήψης (όπως ορίστηκε παραπάνω) σε συνδυασμό με οργανική ανεπάρκεια, υπόταση και υποαιμάτωση. Ως ανεπάρκεια οργάνων ορίζεται:

- Αναπνευστική ανεπάρκεια $PaO_2/FiO_2 < 200$, διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος
- Οξεία Νεφρική ανεπάρκεια: ποσότητα αποβαλλόμενων ούρων $<0,5\text{ml/h/K}$ βάρους σώματος, εντός των τελευταίων 2 ωρών εφόσον έχει αποκατασταθεί ο ενδοαγγειακός όγκος υγρών του ασθενούς
- Οξεία διαταραχή πήξεως: αιμοπετάλια $<100.000\text{mm}^3$ ή INR >1.5
- Διαταραχή Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή του επιπέδου συνείδησης (10)

Το σηπτικό σοκ προκαλείται από την σήψη και συνοδεύεται από υπόταση παρά της επαρκούς αναζωογόνησης με υγρά και από διαταραχές αιμάτωσης (11).

Παρόλη την προσπάθεια για την δημιουργία μιας κοινής γραμμής ως προς τον ορισμό της σήψης προέκυψε μια σειρά από προβλήματα. Τα κριτήρια που συσχετίζονταν με το SIRS (θερμοκρασία, καρδιακός και αναπνευστικός ρυθμός, λευκοκύτταρα) αποδείχθηκαν ευαίσθητα καθώς πληρούνται και σε στρεσογόνες καταστάσεις όπως ταχυκαρδία και υπεροξυγόνωση. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την υπερδιάγνωση της σήψης, υποδεικνύοντας έτσι την ανάγκη για επανεξέταση του ορισμού (12).

Η επανεξέταση του ορισμού έγινε το 2001 από το Αμερικανικό Κολλέγιο Θωρακοχειρουργών (American College of Chest Physicians – ACCP), την Εταιρία Εντατικής Ιατρικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine - SCCM), το European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American Thoracic Society και Surgical Infection Society. Το αποτέλεσμα αυτής της συνάντησης ήταν η εκ νέου διατύπωση των συμπτωμάτων που οδηγούν στην διάγνωση της σήψης (13). Πιο συγκεκριμένα τα συμπτώματα κατηγοριοποιήθηκαν ως γενικά, φλεγμονώδη, αιμοδυναμικά, σχετικά με οργανική δυσλειτουργία και παραλλαγές τις αιμάτωσης των ιστών. Αναλυτικότερα:

- Γενικές παράμετροι:
 - Πυρετός (με θερμοκρασία άνω των 38°C)
 - Υποθερμία (με θερμοκρασία κάτω των 36°C)
 - Καρδιακός ρυθμός >90 χτύπων ανά λεπτό ή μεγαλύτερος κατά 2 από την συνήθη τιμή ανάλογης της ηλικίας του ασθενούς

- Ταχύπνοια (αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοών ανά λεπτό)
 - Διανοητική σύγχυση
 - Υπεργλυκαιμία στην απουσία διαβήτη (τιμή γλυκόζης >110 mg/dl)
 - Οίδημα ή θετικό ισοζύγιο υγρών (>20ml/Kg το 24ωρο)
- Φλεγμονώδεις παράμετροι:
 - Λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >12000/μL)
 - Λευκοπενία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων < 4000/μL)
 - Κανονικός αριθμός λευκών κυττάρων με περισσότερο από 10% άωρων μορφών
 - Τιμή της πρωτεΐνης C-reactive του πλάσματος μεγαλύτερη κατά 2 μονάδες από την συνήθη τιμή
 - Τιμή της προκαλσιτονίνης του πλάσματος μεγαλύτερη κατά 2 μονάδες από τη συνήθη τιμή
- Αιμοδυναμικές παράμετροι:
 - Αρτηριακή υπόταση (συστολική πίεση < 90 mmHg, μέση αρτηριακή πίεση < 70 mmHg ή μείωση συστολικού όγκου αίματος > 40 mmHg στους ενήλικες μικρότερη κατά 2 από την συνήθη τιμή ανάλογης της ηλικίας του ασθενούς)
- Παράμετροι σχετικές με οργανική δυσλειτουργία:
 - Αρτηριακή υποξαιμία ($PaO_2/FiO_2 < 300$)
 - Οξεία ολιγουρία (αποβολή ούρων < 0.5 mL/kg/h ή 45mM/L για τουλάχιστον 2 ώρες)
 - Αύξηση κρεατινίνης ≥ 0.5 mg/dL
 - Διαταραχές πήξης (διεθνές κανονικοποιημένη αναλογία >1.5 ή χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης > 60 δευτερολέπτων)
 - Ειλεός (απουσία αερίων στο έντερο)
 - Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <100000/μL)
 - Υπερχολερυθριναιμία (ολική χολερυθρίνη πλάσματος > 4 mg/dL ή 70mmol/L)
- Παράμετροι σχετικές με την αιμάτωση ιστών:
 - Υπεργαλακτοαιμία (> 3mmol/L)
 - Μειωμένη τριχοειδής αναπλήρωση ή κηλίδες

Μαζί με την καταγραφή των παραπάνω συμπτωμάτων προτάθηκε ένας νέος ορισμός για την σήψη ως κλινικό σύνδρομο συνοδευόμενο από τραυματισμό οργάνου. Αυτός ο νέος ορισμός σε συνδυασμό με την διατήρηση του ορισμού της σοβαρής σήψης του 1991 (Σήψη σε συνδυασμό με δυσλειτουργία οργάνου) είχε σαν αποτέλεσμα την σύγχυση σε ερευνητές και επαγγελματίες υγείας σχετικά με την διάγνωση σήψης ή σοβαρής σήψης. Επιπροσθέτως τα κριτήρια του SIRS παρέμειναν ίδια, το οποίο όπως αναφέρθηκε οδηγούσε σε υπερδιάγνωση της σήψης. Όλα τα παραπάνω καθώς και η πρόοδος στην επιδημιολογία και διαχείριση της

σήψης ανέδειξαν την ανάγκη για νέους ορισμούς η οποία και πραγματοποιήθηκε τον Φεβρουάριο του 2016 (14).

Τον Φεβρουάριο του 2016 δημοσιεύθηκε μία αναφορά από 19 έμπειρους ερευνητές από το SCCM και το ESICM. Ως ορισμός της σήψης δόθηκε μια απειλητική για την ζωή οργανική δυσλειτουργία που προκαλείται από μια δυσρυθμισμένη απόκριση του ξενιστή σε λοίμωξη, ενώ αντίθετα λόγω της σοβαρής φύσης της σήψης για την υγεία του ασθενούς η ορολογία της σοβαρής σήψης θεωρήθηκε περιττή. Σηπτικό σοκ θεωρήθηκε ένα υποσύνολο της σήψης κατά το οποίο υποκείμενες κυκλοφορικές και κυτταρικές/μεταβολικές ανωμαλίες είναι αρκετά έντονες για να αυξήσουν σημαντικά την θνησιμότητα. Για τα κλινικά κριτήρια για την διάγνωση της σήψης εξετάστηκαν πολλές από τις ήδη υπάρχουσες κλίμακες και εν τέλει προτάθηκε η κλίμακα SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ως πιο αποτελεσματική και πιο απλή έναντι των υπολοίπων. Το SOFA λαμβάνει υπόψη κρίσιμες φυσιολογικές παραμέτρους που σχετίζονται με τα γνωστά ζωτικά συστήματα: αναπνευστικό, αιμοδυναμικό, ηπατικό, νεφρικό, αιματολογικό και νευρικό. Πιο συγκεκριμένα για την κλίμακα SOFA, βρέθηκε πως μία τιμή τουλάχιστον 2 μονάδων αυξάνει σημαντικά το ρίσκο της θνησιμότητας (κατά 2 με 25 φορές) και μία αύξηση κατά 2 μονάδες σημαίνει οργανική δυσλειτουργία. Το πρόβλημα της κλίμακας SOFA ήταν η απαίτηση για εργαστηριακό έλεγχο το οποίο απαιτεί χρόνο και γι' αυτό τον λόγο προτάθηκε η κλίμακα qSOFA με 3 κριτήρια:

- Συστολική πίεση αίματος $<100\text{mm/Hg}$
- Διαταραχή νοητικού επιπέδου (Κλίμακα κώματος Γλασκώβης <15)
- Αναπνευστική συχνότητα >22 ανά λεπτό (13, 14)

Η qSOFA αποδείχθηκε πως δεν ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική σε σχέση με την κλίμακα SOFA, αλλά η εξέταση για την πληρότητα των 3 κριτηρίων της απαιτούσε λιγότερο χρόνο απ' αυτή των κριτηρίων της SOFA. Για αυτό το λόγο θεωρήθηκε ένα γρήγορο και σχετικά αξιόπιστο εργαλείο για την αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο, σε αρχικό στάδιο, ώστε να εκκινήσει η θεραπεία, το συντομότερο δυνατόν (14).

Η σήψη δεν είναι το ίδιο με μια απλή λοίμωξη. Δεν είναι απλώς η παρουσία μικροβίων στον οργανισμό αυτή που προκαλεί τη βλάβη, αλλά η παθολογική και μεγάλη, εκτός ορίων, αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου που έχει μολυνθεί. Αυτή η απόκριση ενεργοποιεί αλυσιδωτές φλεγμονώδεις, αγγειοδραστικές, θρομβωτικές και ανοσοκατασταλτικές διεργασίες, οι οποίες επιδρούν σε κυτταρικό και συστηματικό επίπεδο. Το αρχικό, προστατευτικό ανοσολογικό μήνυμα μετατρέπεται σε καταστροφική απάντηση, οδηγώντας σε διαταραχή της ομοιόστασης και βλάβη ιστών και οργάνων. Η αντίδραση αυτή περιλαμβάνει διαπερατότητα των αγγείων, διαταραχή στη μεταφορά του οξυγόνου, μείωση της

κυτταρικής λειτουργίας και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας στον οργανισμό. Επιπλέον, η ενεργοποίηση της πήξης και η παύση των φυσικών αντιθρομβωτικών μηχανισμών οδηγούν συχνά σε μικροαγγειακή θρόμβωση και συμβάλλουν στη δυσλειτουργία των οργάνων (16).

Σημαντικό επίσης είναι ότι η σήψη δεν εκδηλώνεται πάντα με σαφή και χαρακτηριστικά συμπτώματα. Μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστεί στα πρώιμα στάδια, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε άτομα με πολλά υποκείμενα νοσήματα, όπου τα συμπτώματα είναι άτυπα ή υποεκτιμημένα. Αυτή η καθυστέρηση στην αναγνώριση επιδεινώνει την πρόγνωση και τονίζει την ανάγκη για ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας και για χρήση αξιόπιστων διαγνωστικών εργαλείων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η σήψη αποτελεί μια δυναμική και συνεχή διεργασία που συνεχώς μεταβάλλεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, τον τύπο και την εντόπιση της λοίμωξης, την ταχύτητα διάγνωσης και της έναρξης της θεραπείας, την αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής αγωγής και την παρεχόμενη υποστηρικτική περίθαλψη. Η κατανόηση του ορισμού της σήψης δεν είναι μόνο θεωρητικό ζητούμενο, αλλά βασική προϋπόθεση για την αποτελεσματική πρόληψη, αναγνώριση και θεραπεία της κατάστασης, ιδιαίτερα σε ευάλωτους πληθυσμούς όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς (15, 16).

1.2 Σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ

Η σοβαρή σήψη αποτέλεσε επί σειρά ετών έναν ενδιάμεσο όρο στην κατηγοριοποίηση της σηπτικής κατάστασης. Αναφερόταν στη μορφή σήψης που συνοδευόταν από αποδεδειγμένη οργανική παθολογία, ιστική υποάρδευση ή επίμονη υπόταση. Ο όρος αυτός υπήρξε χρήσιμος στο παρελθόν για την κατανόηση της συνεχούς επιδείνωσης των ασθενών με λοίμωξη, όμως η εννοιολογική του σαφήνεια και η κλινική του αξία σταδιακά μετεξελίχθηκαν (3).

Με την υιοθέτηση του ορισμού Sepsis-3 το 2016, ο διαχωρισμός της «σοβαρής σήψης» από τη «σήψη» κρίθηκε περιττός, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Ο ορισμός της σήψης πλέον προϋποθέτει την παρουσία δυσλειτουργίας οργάνου ή οργάνων και, επομένως, καθιστά τον όρο «σοβαρή σήψη», μη αναγκαίο. Με άλλα λόγια, κάθε περίπτωση που εμπίπτει στην κατηγορία της Sepsis-3 εμπεριέχει κλινικά χαρακτηριστικά που παλαιότερα θα ταξινομούσαν ως "σοβαρή σήψη". Έτσι, ο συγκεκριμένος όρος εγκαταλείφθηκε σταδιακά από τη διεθνή ιατρική ορολογία, χωρίς αυτό να μειώνει τη σημασία της αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου με βάση αντικειμενικούς δείκτες, όπως το SOFA score, που προαναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Σε αντίθεση με τον όρο "σοβαρή σήψη", ο όρος σηπτικό σοκ (septic shock) εξακολουθεί να υφίσταται και να είναι ιδιαίτερα σημαντικής σημασίας στη σύγχρονη εντατικολογική κλινική καθημερινότητα. Πρόκειται για μια πιο βαριά και απειλητική εκδοχή της σήψης, κατά την οποία η αιμοδυναμική αστάθεια και η ιστική υποάρδευση επιμένουν παρά

τη χορήγηση κατάλληλης ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών. Η κλινική αυτή κατάσταση χαρακτηρίζεται από την ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων (θα αναφερθούν σε επόμενα κεφάλαια) για τη διατήρηση αρτηριακής πίεσης, καθώς και από αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος, που υποδηλώνουν ανεπαρκή κυτταρική οξυγόνωση και μεταβολική διαταραχή (15, 16).

Το σηπτικό σοκ αποτελεί μια εξαιρετικά κρίσιμη κατάσταση, με θνητότητα που υπερβαίνει το 40% σε πολλές κλινικές περιπτώσεις, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Η υψηλή αυτή θνησιμότητα αποδίδεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων όπως την έκταση και τη βαρύτητα της λοίμωξης, την καθυστερημένη αναγνώριση και διάγνωση, την αναποτελεσματική ή μη έγκαιρη αρχική θεραπεία, και κυρίως, τη δυσλειτουργία πολλαπλών συστημάτων οργάνων του οργανισμού. Ο ασθενής με σηπτικό σοκ συχνά εμφανίζει σοβαρές μεταβολικές διαταραχές αλλά και διαταραχές συνείδησης, αναπνευστική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη, και θρομβοφιλικές καταστάσεις, που επιβαρύνουν περαιτέρω την πρόγνωση της πορείας του (15-17).

Η ταχεία αναγνώριση και η δυναμική αντιμετώπιση του σηπτικού σοκ είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση της θνητότητας. Οι πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων θεωρούνται στη βιβλιογραφία ως "χρυσό παράθυρο" για την αποτελεσματική παρέμβαση. Κάθε ώρα καθυστέρησης στη χορήγηση της κατάλληλης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση της πιθανότητας θανάτου. Γι' αυτό, η έγκαιρη έναρξη θεραπείας, ακόμη και πριν την τελική επιβεβαίωση του παθογόνου μικροοργανισμού, μέσω καλλιέργειας, είναι πλέον καθιερωμένη πρακτική στην αντιμετώπιση του σηπτικού σοκ (16).

Η έναρξη της αγωγής πρέπει να περιλαμβάνει τη χορήγηση κατάλληλης ποσότητας υγρών εντός της πρώτης ώρας από τη διάγνωση, τη λήψη αιμοκαλλιιεργειών, τη χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών, και αν απαιτείται, την έναρξη αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων για την υποστήριξη της κυκλοφορίας. Παράλληλα, είναι κρίσιμη η αξιολόγηση της ανάγκης για υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών, π.χ. με διασωλήνωση, μηχανικό αερισμό ή αιμοκάθαρση (θα υπάρξει ανάλυση στα επόμενα κεφάλαια) (15-17).

Η σημασία της πρώιμης διάγνωσης, ακόμη και εκτός ΜΕΘ, έχει καταγραφεί διεθνώς. Τα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (Τ.Ε.Π.) καλούνται να παίξουν έναν καθοριστικό ρόλο στην ανίχνευση των ασθενών υψηλού κινδύνου και στην άμεση έναρξη της θεραπείας, πριν γίνει η εισαγωγή τους. Η χρήση εργαλείων όπως το qSOFA και τα αρχικά εργαστηριακά αποτελέσματα μπορεί να καθοδηγήσει τον ιατρό στην απόφαση για ταχεία διακομιδή στη ΜΕΘ και την άμεση έναρξη της κατάλληλης αγωγής. Σε πολλές περιπτώσεις, η πρώιμη χορήγηση

αντιβιοτικών και υγρών στα ΤΕΠ, πριν από την τελική νοσηλεία, αποδεικνύεται σωτήρια και είναι καθημερινή κλινική πρακτική σε πολλά νοσοκομεία. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του σηπτικού σοκ απαιτεί συνεργασία πολλών ειδικοτήτων και τμημάτων του νοσοκομείου, καθώς και οργάνωση αλλά και ανθρώπινους πόρους, όπως επαρκές αριθμό από νοσηλευτές στα Τ.Ε.Π., για να είναι εφικτή η χορήγηση των υγρών και των αντιβιοτικών. Η εκπαίδευση του υγειονομικού προσωπικού, η δημιουργία πρωτοκόλλων ταχείας παρέμβασης, και η τακτική παρακολούθηση της συμμόρφωσης με τις διεθνείς οδηγίες, είναι στοιχεία καθοριστικά για την ενίσχυση της ετοιμότητας του συστήματος υγείας (3, 15-17).

Συνολικά, το σηπτικό σοκ αποτελεί την πιο βαριά μορφή της σηπτικής κατάστασης, με υψηλή θνητότητα και σημαντικές κλινικές προκλήσεις. Η αποσαφήνιση του ορισμού του, η απομάκρυνση παρωχημένων όρων όπως η «σοβαρή σήψη» και η υιοθέτηση ενιαίων κριτηρίων αξιολόγησης, ενισχύουν την ακρίβεια της διάγνωσης και τη στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η άμεση αναγνώριση και η έναρξη κατάλληλης θεραπείας στα πρώτα στάδια είναι το κλειδί για την επιβίωση του ασθενούς, με στόχο τη μείωση των επιπλοκών, τη διατήρηση της λειτουργικότητας και τη βελτίωση της συνολικής έκβασης (15-17).

1.3 Μηχανισμοί που οδηγούν σε θνητότητα

Η παθοφυσιολογία της σήψης περιλαμβάνει μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της λοίμωξης, της ανοσιακής απάντησης του ασθενή - ξενιστή και της συστηματικής φλεγμονής που δημιουργείται. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι κρίσιμη για την πρόληψη της θνησιμότητας του ασθενή στη Μ.Ε.Θ. ή το τμήμα.

Απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος

Η σήψη δεν σχετίζεται μόνο με τεράστια φλεγμονώδη απόκριση, αλλά και με ανοσοκαταστολή, στη συνέχεια. Αρχικά, παρατηρείται έντονη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1, TNF-α, IL-6), όμως ακολουθεί μία φάση ανοσοπαραλυτικής κατάστασης με αυξημένα επίπεδα αντιφλεγμονωδών μορίων (IL-10, TGF-β). Αυτό έχει ως συνέπεια τη μειωμένη ικανότητα εξάλειψης παθογόνων από τον οργανισμό, γεγονός που οδηγεί σε πιθανή παρουσία από δευτερογενείς λοιμώξεις, ειδικά αν ο ασθενής νοσηλεύεται σε περιβάλλον με άλλους ασθενείς και εν τέλει πολυοργανική ανεπάρκεια (18).

Αγγειακή δυσλειτουργία και μικροκυκλοφορική βλάβη

Η αγγειακή διαπερατότητα αυξάνεται, προκαλώντας διαφυγή των υγρών, υποογκαιμία και υπόταση. Ταυτόχρονα, η μικροκυκλοφορία διαταράσσεται, οδηγώντας σε ισχαιμία ιστών και ανεπάρκεια οργάνων, ακόμα και όταν η αρτηριακή πίεση είναι φαινομενικά φυσιολογική. Η κατάσταση αυτή είναι πολύ επικίνδυνη και μπορεί να οδηγήσει σε άμεσο θάνατο ή μόνιμες βλάβες, λ.χ. νεφρική ανεπάρκεια (19).

Διαταραχές στην πήξη

Η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού στη σήψη οδηγεί σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC), θρόμβους και ιστική νέκρωση. Οι θρομβώσεις επιδεινώνουν την αιμάτωση, ενώ η κατανάλωση παραγόντων πήξης οδηγεί σε πιθανή αιμορραγική διάθεση (20).

Μυϊκή και μεταβολική απορρύθμιση

Η σήψη συνοδεύεται από καταβολισμό, ινσουλινοαντοχή, υπεργλυκαιμία και αυξημένο γαλακτικό στο ασθενή, ενδείξεις κυτταρικής δυσλειτουργίας και υποξίας. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές επηρεάζουν την πρόγνωση και καθιστούν δύσκολη τη σταθεροποίηση του ασθενούς και δυσχεραίνουν το έργο της ιατρικής ομάδας προς την αντιμετώπιση της κατάστασης (19, 20).

1.4 Παράγοντες κινδύνου

Ο κίνδυνος ανάπτυξης σήψης και κακής έκβασης της πορείας του ασθενή στη Μ.Ε.Θ. επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι οι κάτωθι:

Ατομικοί παράγοντες

- Υποκείμενα νοσήματα: Νεοπλασίες, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών κατά τη σήψη
- Ανοσοκαταστολή: Ασθενείς υπό χημειοθεραπεία, κορτικοειδή ή με HIV παρουσιάζουν αυξημένη ευλωτότητα, λόγω της αδύναμης ανοσολογικής απόκρισης στην αρχική είσοδο του παθογόνου αλλά και στην μετέπειτα αντιμετώπιση και απόκριση στη θεραπεία
- Προηγούμενες νοσηλείες ή λοίμωξη με πολυανθεκτικά μικρόβια: Μεγάλος αριθμός ασθενών που έχουν νοσηλευτεί ξανά σε Μ.Ε.Θ., ενδέχεται να είναι φορείς κάποιου πολυανθεκτικού μικροβίου, το οποίο μπορεί να πυροδοτηθεί εκ νέου
- Νοσοκομειακοί παράγοντες: Ο χώρος νοσηλείας, η συνοσηλεία με άλλους ασθενείς - φορείς μικροβίων, η καταλληλότητα του εξοπλισμού και οι γνώσεις του προσωπικού, μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση της νοσηλείας
- Επεμβατικές πράξεις: Ενδοτραχειακή διασωλήνωση, κεντρικές γραμμές και ουροκαθετήρες αυξάνουν τον κίνδυνο επιπρόσθετης λοίμωξης ενώ ένα χειρουργικό τραύμα αποτελεί επίσης κίνδυνο εισόδου μικροοργανισμών, ειδικά αν είναι μεγάλης έκτασης ή/και εάν δεν μπορεί να επουλωθεί ορθά και ταχύτατα, λόγω παραγόντων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης
- Διαμονή στη Μ.Ε.Θ.: Η διάρκεια παραμονής σχετίζεται με αυξημένο μικροβιακό φορτίο και αποικισμό από ανθεκτικά παθογόνα τα οποία μπορεί να είναι και ανθεκτικά ή πανανθεκτικά στις γνωστές αντιβιώσεις, αυξάνοντας ακόμη περισσότερο την επιβάρυνση του ασθενή
- Ανεπαρκής εφαρμογή πρωτοκόλλων υγιεινής: Η μη τήρηση ή η αδυναμία τήρησης (λόγω ελλείψεως ανθρώπινων πόρων) κανόνων ασηψίας από ιατρικό, νοσηλευτικό και βοηθητικό προσωπικό, αποτελεί βασική αιτία ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων. Εάν δεν τηρούνται τα πρωτόκολλα υγιεινής, αυξάνεται έντονα ο κίνδυνος νέας μόλυνσης, ιδίως κατά τη διαχείριση

καθετήρων, κεντρικών φλεβικών γραμμών ή και διενέργειας ιατρικών και νοσηλευτικών πράξεων (21)

1.5 Επιδημιολογικά στοιχεία

Γίνεται αντιληπτό από τα παραπάνω πως η σήψη είναι μια σοβαρή ασθένεια και γι' αυτό τον λόγο η μελέτη των επιδημιολογικών στοιχείων είναι μεγάλης σπουδαιότητας. Σύμφωνα με έρευνα, το 2017 παρατηρήθηκαν 48.900.000 περιστατικά σήψης, από τα οποία τα 15.800.000 εντοπίστηκαν σε άτομα με υποκείμενα τραύματα ή μη μεταδοτικές ασθένειες και τα 31.100.000 σε άτομα με υποκείμενες λοιμώξεις, και 11.000.000 θάνατοι σχετικοί με σήψη, οι οποίοι αποτελούσαν περίπου το 1/5 των παγκοσμίων θανάτων. Στην έρευνα αυτή αναλύθηκαν περιστατικά σχετικά με σήψη (όπως αυτή ορίστηκε το 2016) στο χρονικό διάστημα 1990 με 2017 από νοσοκομειακά αρχεία παγκοσμίως και σημειώθηκαν 60.200.000 περιστατικά σήψης το 1990. Επίσης παρατηρήθηκε πτώση των ποσοστών θνησιμότητας με την πάροδο του χρόνου σχεδόν σε παγκόσμια κλίμακα. Οι περιοχές οι οποίες είχαν την μεγαλύτερη επιβάρυνση παρά την μείωση των ποσοστών θνησιμότητας ήταν η Ωκεανία (εκτός της Αυστραλίας), η νότια Ασία, ανατολική Ασία, η νοτιοανατολική Ασία και η υποσαχάρια Αφρική. Ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, έτους και τοποθεσίας η πιο συχνή υποκείμενη πηγή σήψης ήταν η διαρροϊκή νόσος με 15.000.000 περιστατικά το 1990 και 9.210.000 περιστατικά το 2017. Ο πιο συχνός υποκείμενος τραυματισμός στον οποίο οφειλόταν η ανάπτυξη της σήψης το 2017 ήταν ο τραυματισμός λόγω αυτοκινητιστικού δυστυχήματος και η πιο συχνή μη μεταδοτική ασθένεια που επηρεαζόταν από την σήψη ήταν οι διαταραχές εγκυμοσύνης (2).

Σε μελέτες μικρότερου βεληνεκούς έχει εντοπισθεί στην Ισπανία πως η σοβαρή σήψη (όπως αυτή είχε οριστεί το 2001) αποτελούσε το 12.8% των εισαγωγών στην ΜΕΘ και ποσοστά θνησιμότητας που έφταναν και το 54.3% (22). Στην Κίνα, τα ποσοστά εμφάνισης σήψης είχαν μέσο όρο 33.6% και η θνησιμότητα λόγω σήψης και σηπτικού σοκ είχαν 29% και 37.3% αντίστοιχα (23). Επιπρόσθετα τονίζονται και οι δυσκολίες που οφείλονται στην σήψη η οποία προσβάλλει τον ασθενή κατά την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και την ΜΕΘ καθώς αυτή οφείλεται περίπου για το 1/4 των περιστατικών σήψης σύμφωνα με έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε πως περίπου το 1/4 των περιστατικών σήψης με δυσλειτουργία οργάνων αποκτήθηκε κατά την διάρκεια παραμονής του ασθενούς στις ΜΕΘ και η θνησιμότητά τους είχε μέσο όρο 52.3% (24).

Τέλος είναι σκόπιμο να γίνει μία αναφορά στην οικονομική επιβάρυνση που προκαλεί η σήψη στο σύστημα υγείας. Από μία συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε στο χρονικό διάστημα 2010 με 2022 προέκυψε πως το μέσο κόστος νοσηλείας ανά ασθενή ανέρχεται στα 36.191€ και το σύνολο των εξόδων σχετικό με σήψη αποτελεί το 2.65% του προϋπολογισμού

υγείας και 0.33% του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος (ΑΕΠ) της κάθε χώρας (25). Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε με δεδομένα από Ιταλία, Ισπανία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο και Γαλλία παρατηρήθηκε πως κατά μέσο όρο από το 1990 μέχρι το 2017 υπήρχαν 550.000 περιστατικά σήψης τα οποία που οδηγούσαν σε περισσότερους από 84.000 θανάτους και επιβάρυναν κατά 11.646.000 το σύστημα υγείας (26).

1.6 Θεραπευτικές παρεμβάσεις και πρόγνωση

Ένα από τα ενθαρρυντικά ευρήματα των ερευνών αποτελεί η μείωση του ποσοστού της θνησιμότητας που οφείλεται στην σήψη (ανεξαρτήτως της πηγής προέλευσης). Ωστόσο οι ίδιες έρευνες έχουν αποδείξει πως ο συνολικός αριθμός θανάτων λόγω σήψης αυξάνεται, γεγονός που καθιστά την πολύτιμη της εύρεση θεραπευτικών πρακτικών και μεθόδων (27). Προτού γίνει περαιτέρω ανάλυση των συνόλων των θεραπευτικών μεθόδων είναι σκόπιμο να πραγματοποιηθεί μία πρόωπη επεξήγηση των πρακτικών που εμπεριέχεται σε κάθε σύνολο.

Το 2001 ο Dr. Emmanuel Rivers πρότεινε το πρωτόκολλο της Πρώιμης Θεραπείας Προσανατολισμένης σε Στόχους (Early Goal - Directed Therapy, EGDТ). Στόχος του πρωτοκόλλου αποτέλεσε η αύξηση των ποσοστών επιβίωσης ασθενών οι οποίοι έπασχαν από σήψη και σηπτικό σοκ, ιδίως όταν η εφαρμογή του πραγματοποιούταν εντός των πρώτων 6 ωρών. Οι παρεμβάσεις που περιλαμβάνει το πρωτόκολλο είναι οι εξής:

- Συστηματική ενυδάτωση με ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλοειδών (Normal Solution ή Ringer Lactate) με σκοπό την διατήρηση της Κεντρικής Φλεβικής Πίεσης (CVP) σε επίπεδα $>8 - 12$ mmHg
- Υποστήριξη της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης σε περίπτωση που διατηρεί τιμές <65 mmHg, παρά της χορήγησης υγρών, με την παράλληλη έγχυση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων (π.χ. Νοραδρεναλίνη)
- Μετάγγιση παραγώγων αίματος και συγκεκριμένα ερυθρών αιμοσφαιρίων σε περίπτωση που οι τιμές του ScvO₂ (κορεσμός οξυγόνου στην μικτή φλεβική γραμμή) παραμένουν $<70\%$, με τελικό στόχο οι τιμές να είναι $\geq 30\%$
- Χορήγηση ινотρόπων με στόχο την ενίσχυση της καρδιακής παροχής σε περίπτωση ο κορεσμός οξυγόνου στην μικτή φλεβική γραμμή παραμένει $<70\%$ (π.χ. χορήγηση δοβουταμίνης)
- Παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου στην μικτή φλεβική γραμμή και των αιμοδυναμικών παραμέτρων (π.χ. CVP) με την χρήση Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα [30]

Το πρωτόκολλο EGDТ έχει επιδοκιμαστεί από το Surviving Sepsis Campaign ως μία αποτελεσματική στρατηγική για την μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς που εμφανίζουν σηπτικό σοκ στις ΜΕΘ. Όμως έρευνες έχουν αποδείξει πως η αποτελεσματικότητά του δεν είναι σίγουρη. Μεγάλες μελέτες (ProCESS, ARISE και ProMISe) ανέδειξαν πως η χρήση του πρωτοκόλλου EGDТ συσχετίστηκε με πιο συχνή χρήση καρδιαγγειακής υποστήριξης και

εντατικής φροντίδας απ' ότι συνήθως πρακτικές, χωρίς καμία άλλη στατιστική διαφορά. Πιο συγκεκριμένα η 90-ημερών θνησιμότητα, η μηχανική υποστήριξη οργάνων και η ενός χρόνου επιβίωση είχαν παρόμοια ποσοστά ανεξαρτήτως της χρήσης ή μη του EGDT πρωτοκόλλου (28). Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η έρευνα που πραγματοποιήθηκε από το 2008 έως το 2014 σε 51 νοσοκομεία κυρίως της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας. Μέσα από την έρευνα αυτή παρατηρήθηκε μη επαρκής στατιστική διαφορά στην 90-ημερών θνησιμότητα, στην ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, στην διάρκεια μηχανικής υποστήριξης των οργάνων, του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο και στον χρόνο επιβίωσης του ασθενούς ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών (στην μία έγινε χρήση του πρωτοκόλλου EGDT ενώ στην άλλη έγιναν οι συνήθεις πρακτικές). Η εφαρμογή των EGDT πρακτικών συμπεριέλαβαν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες ποσότητες ενδοφλέβιων υγρών και συνοδεύονταν πιο συχνά από μεταγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, χορήγηση βαζοπρεσίνης και δοβουταμίνης (τα οποία αυξάνουν και την οικονομική επιβάρυνση για τα νοσοκομεία). Επιπλέον τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες ασθενών και τα ποσοστά θνησιμότητας επίσης δεν ανέδειξαν σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των υποομάδων (κριτήρια δημιουργίας υποομάδων αποτέλεσαν η ηλικία, η χώρα, η τιμή APACHE II, παρουσία ή μη επεμβατικής μηχανικής αναπνοής, τα επίπεδα γαλακτικού οξέος, η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών) (29).

Εκτός του παραπάνω πρωτοκόλλου στην βιβλιογραφία έχει προταθεί ένα σύνολο πρακτικών υπό το όνομα SEP 1 Bundle (Sepsis Bundle Project) που ορίστηκε από τις Κεντρικές Υπηρεσίες Ασφάλισης Ασθενών (Centers for Medicare & Medicaid Services - CMS). Στόχος του πρωτοκόλλου είναι η πρόωπη διαχείριση της σήψης και σηπτικού σοκ. Το πρωτόκολλο αυτό συμπεριλαμβάνει τις ακόλουθες πρακτικές:

- Μέτρηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος στο αίμα
- Λήψη καλλιιεργειών αίματος πριν την χορήγηση οποιασδήποτε αντιβιοτικής αγωγής για την αναγνώριση πιθανών παθογόνων
- Χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής ευρέως φάσματος μέσα σε διάστημα 3 ωρών από την διάγνωση της σήψης
- Ενδοφλέβια χορήγηση 30ml/kg κρυσταλλοειδών σε περίπτωση χαμηλής αρτηριακής πίεσης ή αυξημένου επιπέδου γαλακτικού οξέος (>4 mmol/L)
- Επαναληπτική μέτρηση επιπέδων γαλακτικού οξέος και παρακολούθηση αυτών
- Έναρξη χορήγησης αγγειοσπαστικής αγωγής με χρήση βαζοπρεσίνης σε περίπτωση όπου η μέση αρτηριακή πίεση παραμένει <65 mm/Hg ακόμα και μετά την χορήγηση κρυσταλλοειδών
- Επανεκτίμηση της κατάστασης όγκου και ιστικής αιμάτωσης από τον χρόνο 0 (χρόνος διάγνωσης) (30)

Αναφορικά με το SEP-1 Bundle έχει υπάρξει κριτική σχετικά με την αποτελεσματικότητά του στην θεραπεία των ασθενών με σήψη. Βάση έρευνας η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο του 2019 έως τον Δεκέμβριο του 2022 με δεδομένα 191 ασθενών δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση των ασθενών με την χρήση των συνόλων πρακτικών εντός 3 ωρών από την διάγνωση της σήψης (μέτρηση γαλακτικού οξέος, λήψη αιμοκαλλιεργείων και χορήγηση αντιβιοτικών). Αντίθετα παρατηρήθηκε πως το σύνολο πρακτικών για το διάστημα 6 ωρών από την διάγνωση της σήψης (χορήγηση κρυσταλλοειδών, χρήση βαζοπρεσίνης και μετάγγιση με ερυθρά αιμοσφαίρια για την ρύθμιση του κορεσμού οξυγόνου στην μικτή φλεβική γραμμή) είχε θετικά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών (31). Άλλη έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Οκτώβριο του 2014 έως τον Οκτώβριο του 2017 παρουσιάζει ως σύνολο πρακτικών το SEP-1 δεν συσχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα ούτε με μικρότερη χρήση βαζοπρεσίνης αλλά συγκεκριμένες μέθοδοι έχουν θετική επιρροή στην έκβαση της πορείας της σήψης. Πιο συγκεκριμένα η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θανάτου και οι αιμοκαλλιέργειες με μειωμένη χρήση βαζοπρεσίνης (30).

Εκτός των προτύπων με στόχο την θεραπεία της σήψης και του σηπτικού σοκ υπάρχουν και πρακτικές οι οποίες βοηθούν στην υποστήριξη των οργάνων που δυσλειτουργούν λόγω σήψης. Τα πιο συχνά προσβαλλόμενα από σήψη συστήματα οργάνων συνιστούν το αναπνευστικό σύστημα ακολουθούμενο από το νεφρικό σύστημα.

Μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος λόγω σήψης αποτελεί το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS). Ο ορισμός του ARDS χαρακτηρίζεται από αυξημένη διαπερατότητα ενδοθηλιακών κυττάρων των πνευμονικών τριχοειδών αγγείων και των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων. Παρόλο που η βλάβη από ARDS μπορεί να είναι άμεση στον πνεύμονα (π.χ. Πνευμονία) ή έμμεση (π.χ. μη πνευμονική σήψη), η διάκριση ανάμεσα στις 2 κατηγορίες μπορεί να είναι δύσκολη (π.χ. πνευμονική σήψη) (32). Λόγω της σοβαρής φύσης του ARDS έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες με στόχο την διερεύνηση της συσχέτισής του με την θνησιμότητα καθώς και πρακτικών που θα μπορούσαν να αποτρέψουν την συσχέτιση αυτή. Η κλινική διάγνωση του ARDS σύμφωνα με τον ορισμό του Berlin ARDS, βασίζεται σε 4 κριτήρια:

- Την παρουσία των κριτηρίων οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής δυσχέρειας
- Την επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων
- Την οξεία αναπνευστική δυσχέρεια η οποία δεν οφείλεται στην καρδιακή ανεπάρκεια
- Την ύπαρξη αμφοτερόπλευρων πνευμονικών θολοτήτων στην ακτινογραφία

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2014 με 3022 ασθενείς που εμφάνισαν ARDS από 459 ΜΕΘ διαπιστώθηκε πως η σοβαρότητα του ARDS συσχετίστηκε θετικά με τα ποσοστά θνησιμότητας. Με στόχο τη μείωση θνησιμότητας προτάθηκε μία σειρά αναπνευστικών παρεμβάσεων όπως χαμηλότεροι αναπνεόμενοι όγκοι, υψηλότερη τελοεκπνευστική πίεση, τοποθέτηση ασθενούς σε πρηνή θέση, νευρομυϊκός αποκλεισμός και εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (33).

Σχετικά με το νεφρικό σύστημα κοινή και απειλητική για των ζωή των ασθενών επιπλοκή λόγω σήψης αποτελεί η οξεία νεφρική βλάβη (Sepsis-Associated Acute Kidney Injury, S-AKI). Η διάγνυσή της βασίζεται στα κριτήρια KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) τα οποία συμπεριλαμβάνουν την κρεατινίνη ορού (sCr) και την ποσότητα αποβαλλόμενων ούρων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η κλίμακα SOFA αλλά εξαιτίας περιορισμών που αντιμετωπίζει ενδείκνυνται τα κριτήρια KDIGO. Οι θεραπείες που συναντώνται έχουν αντιδραστικό χαρακτήρα καθώς αφορούν την διαχείριση των συμπτωμάτων και μία εξ αυτών είναι το σύνολο πρακτικών KDIGO (KDIGO bundle). Αρχικά συνίσταται πρόωγη έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας με ιδιαίτερη προσοχή στα χορηγούμενα αντιβιοτικά καθώς πολλά απ' αυτά που χορηγούνται για την θεραπεία λοίμωξης είναι νεφροτοξικά (π.χ. Vanomycin, Tazobactam). Η ενδοφλέβια έγχυση υγρών και πιο συγκεκριμένα η χορήγηση κρυσταλλοειδών είναι μία ακόμα πρακτική με θετικά αποτελέσματα για τον ασθενή. Η χρήση φυσιολογικού ορού αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης λόγω υψηλής συγκέντρωσης χλωρίου όπως επίσης και η χορήγηση διαλυμάτων με βάση την ζελατίνη και το υδροξυαιθυλικό άμυλο. Τέλος η μέση αρτηριακή πίεση πρέπει να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα (>65 mm/Hg) και γι' αυτό τον σκοπό χορηγείται βαζοπρεσίνη και νορεπινεφρίνη (με την δεύτερη να παρουσιάζει καλύτερη έκβαση έναντι της βαζοπρεσίνης) (34).

Άλλες πρακτικές που μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της σήψης αποτελούν οι:

Αντιμετώπιση πηγής λοίμωξης

Η έγκαιρη αντιμετώπιση της λοίμωξης (αν είναι εξωτερικά εμφανής) είναι σημαντική. Μερικά παραδείγματα είναι η παροχέτευση αποστημάτων που έχουν δημιουργήσει εστίες μόλυνσης, η αφαίρεση μολυσμένων καθετήρων ή κεντρικών φλεβικών γραμμών, αν ο ασθενής είναι ήδη φορέας τέτοιων, π.χ. από έναν οίκο ευγηρίας καθώς και η αποστολή σχετικών τμημάτων αυτών για καλλιέργεια στο εργαστήριο και η χειρουργική αντιμετώπιση εστιών λοίμωξης, όπως δερματικές μολύνσεις ή εσωτερικές πηγές όπως η περιτονίτιδα αν είναι απαραίτητο.

Υποστηρικτικές Θεραπείες

- Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, όταν απαιτείται. Η διασωλήνωση και η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή η χρήση AIRVO μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην θεραπευτική πορεία του ασθενή.
- Αιμοκάθαρση, σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας
- Διατροφή: Η πρόωπη παρεντερική σίτιση έχει ευνοϊκή επίδραση στην έκβαση του ασθενή, ειδικά του διασωληνωμένου που δεν μπορεί να λάβει τροφή από το στόμα. Καλό είναι να γίνεται συνολική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή και των θρεπτικών αναγκών του, από σχετικό επαγγελματία υγείας (35).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Ηλικιακές ομάδες και σήψη

2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με σήψη

Φύλο

Ένα από τα χαρακτηριστικά που έχουν εξεταστεί για τη συσχέτιση με τη θνησιμότητα λόγω σήψης είναι το φύλο. Είναι γνωστό πως η φυσιολογία του ανδρικού σώματος παρουσιάζει διαφορές με του γυναικείου, γεγονός που καθιστά το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό άξιο έρευνας. Υπάρχουν έρευνες στις οποίες το γυναικείο φύλο παρουσιάζει μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας εξαιτίας σήψης σε ΜΕΘ είτε στο νοσοκομείο σε συνδυασμό με μικρότερα ποσοστά χρήσης επεμβατικής μηχανικής αναπνοής (36). Αντίθετα, αποτελέσματα άλλων ερευνών αναδεικνύουν το ακριβώς αντίθετο, πως το αρσενικό φύλο συσχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας λόγω σήψης (37). Τέλος υποστηρίζεται και η άποψη πως το φύλο δεν συσχετίζεται σημαντικά με τη θνησιμότητα λόγω σήψης με αποτέλεσμα να μην αποτελεί μέσο πρόβλεψης της. Εκτός από πιθανές ελλείψεις των ερευνών - π.χ. μικρό δείγμα πληθυσμού, περιορισμένος αριθμός νοσοκομείων με αποτέλεσμα την μην σωστή αναπαράσταση των πληθυσμών - το φύλο των ασθενών μπορεί να συνδυάζεται με ενδεχόμενες παθήσεις ή παράγοντες κοινωνικούς που σχετίζονται με την συμπεριφορά τους (38).

Τρόπος Ζωής

Ένας παράγοντας που σχετίζεται με την συμπεριφορά των ατόμων αποτελεί ο τρόπος ζωής. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν έρευνες σχετικά με την συσχέτιση του καπνίσματος, της κατανάλωσης αλκοόλ και της φυσικής άσκησης με την θνησιμότητα που οφείλεται στην σήψη. Αρχικά έχει διαπιστωθεί πως η συχνή άσκηση (περισσότερο της 1 ώρας ανά εβδομάδα) συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο προσβολής και κίνδυνο θανάτου από σήψη σε σχέση με μηδαμινή έως και καθόλου άσκηση. Ακόμα η κινητικότητα και εκγύμναση στα πλαίσια της εργασίας, το περπάτημα και η άθληση (χρήση βαριδιών ή και ποδηλάτου) συσχετίστηκαν στατιστικά με χαμηλότερο κίνδυνο προσβολής από σήψη ενώ ο καθιστικός τρόπος ζωής (το διάβασμα και η παρακολούθηση τηλεόρασης (πάνω από 6 ώρες την ημέρα) συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου λόγω σήψης (39). Σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ έχει βρεθεί στατιστική σημαντικότητα ως προς την θνησιμότητα λόγω σήψης μονάχα σε άτομα που κατανάλωναν >30g (που αντιστοιχεί σε 2-3 ποτά) αλκοόλ την ημέρα. Εντύπωση προκαλεί πως η ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ ανάμεσα στις τιμές 12 και 30ml την ημέρα δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση σήψης αλλά κατανάλωση εκτός του συνόλου τιμών συσχετίστηκε θετικά (40). Υπάρχουν έρευνες που δείχνουν πως η κατανάλωση αλκοόλ δεν συσχετίζεται με την σήψη αλλά αναδεικνύουν τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα ως παράγοντα που επηρεάζει θετικά την εμφάνιση σήψης (41). Όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες επηρεάζουν σημαντικά την υγεία των ασθενών – κάτι το οποίο είναι γνωστό εδώ και χρόνια – και χρήζει περαιτέρω

διερεύνησης η ακριβής σχέσης τους με την εμφάνιση, θεραπεία και θνησιμότητα της σήψης καθώς να ανακαλυφθούν μέθοδοι και πρακτικές πρόληψής της.

Συννοσηρότητες

Εκτός του φύλου και του τρόπου ζωής ένα άλλο χαρακτηριστικό που έχει προβληματίσει τους ερευνητές αποτελούν οι συννοσηρότητες. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για συσχέτιση τους με την θνησιμότητα λόγω σήψης. Πιο συγκεκριμένα υπάρχουν έρευνες που συσχετίζουν όλες τις συννοσηρότητες με την εισαγωγή στην ΜΕΘ και την θνησιμότητα αλλά με την κάθε μία να αποδίδει την δική της βαρύτητα ως προς την θνησιμότητα (42). Παρόλο που φαίνεται πως η βιβλιογραφία συμφωνεί με την συσχέτιση των συννοσηροτήτων με την θνησιμότητα λόγω της σήψης υπάρχουν διαφωνίες περί του ποια ασθένειας έχει την μεγαλύτερη συσχέτιση. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν πως η ενδοκαρδίτιδα και η περιτονίτιδα έχουν την μεγαλύτερη συσχέτιση ενώ άλλοι ερευνητές αναφέρουν πως οι ηπατικές παθήσεις, οι μεταστατικές κακοήθειες και το τελικό στάδιο νεφρικής νόσου συσχετίζονται εντονότερα (43). Άλλα ενδιαφέροντα ευρήματα σχετικά με τις συννοσηρότητες είναι πως η πλειοψηφία των σηπτικών ασθενών παρουσιάζει χρόνιες παθήσεις οι οποίες επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την έκβαση της σήψης και πως ο μέσος αριθμός συννοσηροτήτων τείνει να είναι παρόμοιος για τους σηπτικούς ασθενείς ανεξαρτήτου γένους και φυλής (44).

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία όντας συνδεδεμένη με αυξημένο ρίσκο για αρκετές παθήσεις είναι αναμενόμενο να συσχετίζεται με την θνησιμότητα λόγω σήψης. Όμως στην βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για το παράδοξο της παχυσαρκίας, κατά το οποίο παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης απ' ότι οι «κανονικού βάρους» ασθενείς (45). Αυτό το χαρακτηριστικό καθιστά την παχυσαρκία άξια έρευνας για την σχέση της με την θνησιμότητα λόγω σήψης. Έχει παρατηρηθεί πως ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI) συσχετίζεται με την παραπάνω θνησιμότητα κα πιο συγκεκριμένα ασθενείς με BMI <18 – ανεξαρτήτως ηλικίας - (που κατηγοριοποιούνται ως ελλιποβαρείς) έχουν μεγαλύτερο ρίσκο θανάτου ενώ άτομα με BMI <40 και >25 (που χαρακτηρίζονται ως υπέρβαρα για τιμή BMI ανάμεσα 25 και 30, ή ως παχύσαρκα για τιμή BMI από 30 έως 40) έχουν μικρότερο ρίσκο θανάτου. Για άτομα με BMI >40 (που ανήκουν στην κατηγορία παχύσαρκων ΙΙΙ) δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση με την θνησιμότητα (46). Ταυτόχρονα άλλες έρευνες έχουν βρει πως οι ελλιποβαρείς ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας λόγω σήψης αλλά πως η παχυσαρκία δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης ούτε συσχετίζεται με την σήψη. Εκτός του BMI έχει χρησιμοποιηθεί ως κλίμακα η περιφέρεια μέσης κι έχει διαπιστωθεί πως η μεγάλη περιφέρεια (Large Weist Circumference – WC) όπως και η κατηγορία παχύσαρκων τύπου ΙΙΙ συσχετίζεται ανεξάρτητα με τον κίνδυνο σήψης (48). Τέλος,

έχει υποστηριχθεί και πως η αυξημένη τιμή BMI οδηγεί σε αυξημένο ρίσκο 28-ημερών θνησιμότητας λόγω σήψης σε ηλικιωμένους ασθενείς >65 ετών (κυρίως άνδρες). Τα αποτελέσματα που προ αναφέρθηκαν είναι αντικρουόμενα γεγονός καθιστά αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση της επιρροής της παχυσαρκίας στην πρόγνωση και έκβαση της σήψης (47).

Πηγή Προέλευσης

Ένας κλινικός παράγοντας ο οποίος έχει απασχολήσει σε μεγάλο βαθμό τους ερευνητές αποτελεί η πηγή προέλευσης της σήψης. Πιθανές πηγές λοίμωξης αποτελούν το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, η ουροποιητική οδός, η ενδοκοιλιακή χώρα, το δέρμα και η δομή δέρματος, ο μυοσκελετικός μηχανισμός, το χοληφόρο δέντρο και η συστηματική μυκητιασική λοίμωξη. Οι περισσότερες αν όχι όλες οι βιβλιογραφικές έρευνες συμφωνούν στο εύρημα πως η πιο συνήθης πηγή λοίμωξης για την σήψη είναι το αναπνευστικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα η αναπνευστική οδός καθώς και περιοχή του ενδοκοιλίου. Αυτό επιβεβαιώνεται σε εθνική μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ταϊβάν με περισσότερα από 1.200.000 περιστατικά σήψης κατά το χρονικό διάστημα του 2002 με 2012. Επιπρόσθετα έδειξε πως αν ένας σηπτικός ασθενής έχει περισσότερες από μία πηγές λοίμωξης διέτρεχε μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου καθώς 2 πηγές συσχετίστηκαν με αύξηση της 30-ημερών θνησιμότητας κατά 36% και τουλάχιστον 3 πηγές λοίμωξης συσχετίστηκαν με αύξηση της 30-ημερών θνησιμότητας κατά 20% σε σύγκριση με ασθενείς με 1 πηγή λοίμωξης. Η ενδοκοιλιακή λοίμωξη και η λοίμωξη της κατώτερης αναπνευστικής οδού συσχετίστηκαν με την θνησιμότητα (49). Αντικρουόμενα αποτελέσματα (σε σχέση με την προηγούμενη έρευνα) παρατηρήθηκαν και στην μελέτη FORECAST της Ιαπωνίας που συμπεριλάμβανε δεδομένα από 1.184 ασθενείς σε 59 ΜΕΘ της χώρας. Οι ενδοκοιλιακές και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συσχετίστηκαν στατιστικά με χαμηλότερη θνησιμότητα απ' ότι η πνευμονία ενώ λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) συσχετίστηκαν με υψηλότερη θνησιμότητα (50). Σε μελέτη των ΜΕΘ που πραγματοποιήθηκε στην Κοπεγχάγη παρατηρήθηκε πως η ουρολοιμώδης πηγή λοίμωξης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης αυξημένης των 30 και 90-ημερών θνησιμότητας, το οποίο επιβεβαιώθηκε και μετά από προσαρμογή για δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά (π.χ. φύλο, ηλικία, συννοσηρότητες) (51). Και σ' αυτό το χαρακτηριστικό παρατηρείται μια ασυμφωνία περί ποιας πηγής λοίμωξης έχει μεγαλύτερη συσχέτιση με την θνησιμότητα λόγω αντικρουόμενων ευρημάτων μεταξύ των ερευνητών.

2.2 Διαφορές ηλικιωμένων έναντι νεότερων ασθενών

Η σήψη παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών, τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στην πορεία της νόσου, κατά τη νοσηλεία.

Κλινική εικόνα

Οι ηλικιωμένοι συχνά παρουσιάζουν άτυπα συμπτώματα σήψης, όπως: ευερεθιστότητα, καταβολή, σύγχυση ή παραλήρημα, χωρίς απαραίτητα την παρουσία πυρετού ή λευκοκυττάρωσης (52). Αυτό καθυστερεί τη διάγνωση και επιτείνει τον κίνδυνο θνητότητας, καθώς ένας ηλικιωμένος ασθενής με μειωμένη διανοητική κατάσταση ή ακόμη χειρότερα, χωρίς επαρκή επικοινωνία με το περιβάλλον, ενδέχεται να καθυστερήσει να διαγνωστεί.

Αντίθετα, οι νεότεροι ασθενείς συνήθως εκδηλώνουν κλασικά σημεία φλεγμονής και σοβαρής λοίμωξης, όπως: υψηλό πυρετό, ταχυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια. Με αυτό τον τρόπο είναι πιο εύκολο να τεθεί γρηγορότερα η διάγνωση και να αρχίσει η θεραπευτική αντιμετώπιση γρηγορότερα, με θετικότερα αποτελέσματα.

Ανοσιακή απόκριση

Η ανοσολογική γήρανση (immunosenescence) είναι βασικός παράγοντας που διαφοροποιεί την έκβαση της σήψης στους ηλικιωμένους. Η προχωρημένη ηλικία συνοδεύεται από μειωμένη δραστηριότητα των Τ-λεμφοκυττάρων (κύτταρα κλειδί στην ανοσολογική απόκριση), δυσλειτουργικά μακροφάγα και ουδετερόφιλα και κάπως αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυττοκινών. Αυτό οδηγεί τόσο σε ανεπαρκή έλεγχο της λοίμωξης, όσο και σε υπερβολική φλεγμονώδη απάντηση, με αυξημένο κίνδυνο πολυοργανικής ανεπάρκειας και δημιουργία μόνιμων βλαβών ή ακόμη και θανάτου, λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας (53).

Θνητότητα

Η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας. Σε γενικές γραμμές οι μελέτες σε ασθενείς δείχνουν ότι η θνητότητα από σηπτικό σοκ είναι, στους ασθενείς >75 ετών, άνω του 50% ενώ στους ασθενείς <50 ετών κυμαίνεται στο 20–30% (54).

Η συννοσηρότητα, η καθυστερημένη διάγνωση και η αυξημένη ευπάθεια σε πολυανθεκτικά παθογόνα, εντείνουν τη διαφορά μεταξύ ηλικιακών ομάδων. Βεβαίως και στις 2 ηλικιακές ομάδες, σημαντική είναι άμεση διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας.

2.3 Αντιμετώπιση και θεραπευτική απόκριση ανά ηλικιακή ομάδα

Η θεραπευτική προσέγγιση της σήψης πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες και τις φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητες κάθε ηλικιακής ομάδας.

Στους ηλικιωμένους

- Η χορήγηση υγρών πρέπει να γίνεται με προσοχή, λόγω αυξημένου κινδύνου πνευμονικού οιδήματος και καρδιακής απορρύθμισης, ιδίως αν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια ή/και νεφρική δυσλειτουργία.

- Η επιλογή αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη πιθανή μειωμένη νεφρική κάθαρση και τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλη φαρμακευτική αγωγή που πιθανώς λαμβάνει ήδη ο ασθενής από το σπίτι, για άλλες χρόνιες παθήσεις, όπως υπέρταση κλπ.
- Η ανάνηψη είναι συχνά πιο βραδεία και απαιτεί παρατεταμένη υποστήριξη και με λιγότερες πιθανότητες τελικής επιτυχίας.

Παράλληλα, στους ηλικιωμένους παρατηρείται μειωμένη απόκριση στη θεραπεία, γεγονός που οφείλεται τόσο σε βιολογικούς όσο και λειτουργικούς παράγοντες (55).

Στους νεότερους

- Η ανοσιακή απόκριση είναι γενικά πιο ισχυρή και η ανταπόκριση στην αγωγή πιο άμεση.
- Ο κίνδυνος επιπλοκών είναι χαμηλότερος, και η λειτουργική αποκατάσταση ταχύτερη, σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους ασθενείς.
- Η χορήγηση αντιβιοτικών και υγρών είναι πιο επιθετική, χωρίς σοβαρές επιπτώσεις σε νεφρική ή καρδιακή λειτουργία, με καλύτερα και ταχύτερα αποτελέσματα (56).

Ωστόσο, δεν λείπουν και τα σοβαρά περιστατικά σε νέους, ειδικά όταν πρόκειται για λοιμώξεις από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς ή σε περιπτώσεις καθυστερημένης διάγνωσης ή λανθασμένης θεραπευτικής αγωγής.

Εφαρμογή Πρωτοκόλλων

Εργαλεία όπως το qSOFA, το SOFA και η Surviving Sepsis Campaign είναι απαραίτητα σε κάθε ηλικία, αλλά πρέπει να εφαρμόζονται με ευελιξία, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικιακή και λειτουργική ετερογένεια των ασθενών (57).

2.4 Επίπτωση της σήψης στη λειτουργία της Μ.Ε.Θ

Η επίπτωση της σήψης στην καθημερινή λειτουργία της Μ.Ε.Θ. επηρεάζεται από την ηλικία των ασθενών και άλλων παραγόντων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με σήψη χρειάζονται περισσότερες ημέρες νοσηλείας στη Μ.Ε.Θ., παραμένουν πιο συχνά διασωληνωμένοι μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, παρουσιάζουν υψηλότερη ανάγκη αιμοδυναμικής υποστήριξης και αιμοκάθαρσης, και έχουν αυξημένα ποσοστά μεταφοράς σε μονάδες αποκατάστασης ή χρονίων παθήσεων μετά το εξιτήριο ή και επανεισαγωγής (58).

Αυτό οδηγεί σε κατακράτηση κλινών και απασχόλησης του ιατρικού, νοσηλευτικού και βοηθητικού προσωπικού, ιδιαίτερα όταν ο χρόνος αποκατάστασης παρατείνεται και όταν δεν υπάρχει σαφής πρόγνωση ή μη εμφανής βελτίωση ή αρνητική πρόγνωση, χωρίς ωστόσο να επέρχεται ο θάνατος σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Οι νεότεροι ασθενείς, αν και μπορεί να είναι εξίσου βαριά, έχουν συνήθως μικρότερη διάρκεια παραμονής, γεγονός που διευκολύνει τη διαχείριση της ροής εντός της Μ.Ε.Θ.

Η απόφαση διακοπής ή μη επιθετικής υποστήριξης είναι πολύ πιο συχνή στους ηλικιωμένους ασθενείς, γεγονός που δημιουργεί ηθικά διλήμματα και αυξημένο βάρος στο προσωπικό, ιδίως αν το συγγενικό περιβάλλον δεν είναι σε θέση να κατανοήσει την αρνητική κατάσταση του ασθενή - συγγενή τους. Σε περιπτώσεις, μάλιστα, που η ιατρική γνώμη είναι πως δεν υπάρχουν ελπίδες επαναφοράς σε μια λειτουργική κατάσταση, αλλά το συγγενικό περιβάλλον ζητά συνέχιση της προσπάθειας αποκατάστασης, είναι συχνές και παρατήνουν ακόμη περισσότερο τον χρόνο παραμονής στη Μ.Ε.Θ., χωρίς αποτέλεσμα. Τέλος, η έλλειψη πολλών μονάδων παρηγορητικής φροντίδας ή κέντρων αποκατάστασης, αυξάνει το φόρτο στις Μ.Ε.Θ., καθώς δεν μετακινούνται οι ασθενείς, ακόμη και εάν δεν υπάρχει λόγος να βρίσκονται στη Μ.Ε.Θ. (59).

Παράλληλα, η σήψη στους ηλικιωμένους συνδέεται με υψηλότερο οικονομικό κόστος και χαμηλότερη ποιότητα ζωής μετά την έξοδο, σε σύγκριση με τις νεότερες ηλικίες, οδηγώντας στην ανάγκη για εξατομικευμένη φροντίδα και διαγνωστική επαγρύπνηση. Το Δημόσιο Σύστημα Υγείας επιβαρύνεται υπέρμετρα και δαπανά περισσότερους υλικοτεχνικούς και ανθρώπινους πόρους για αυτή την ηλικιακή ομάδα των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - Σήψη και θνητότητα σε ασθενείς <65 Ετών

3.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών για τη σήψη επικεντρώνεται σε πληθυσμούς άνω των 65 ετών, δεδομένου ότι η γήρανση αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου καθώς και ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι πολύ περισσότεροι από τους κάτω των 65. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί αυξημένο ενδιαφέρον για τη σήψη σε νεότερους ενήλικες (<65 ετών), καθώς οι σχετικοί δείκτες θνησιμότητας, παρότι χαμηλότεροι, δεν είναι αμελητέοι (60).

Σε μεγάλες μελέτες, όπως η Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP), περίπου το 35–40% των ασθενών που νοσηλεύονταν με σήψη στις ΜΕΘ της εν λόγω μελέτης, ήταν κάτω των 65 ετών (61). Αν και η συνολική επιβίωση είναι καλύτερη συγκριτικά με τους ηλικιωμένους, η έκβαση εξαρτάται από παράγοντες όπως:

- η σοβαρότητα της λοίμωξης και ο εντοπισμός
- η ταχύτητα της διάγνωσης και έναρξης θεραπείας
- η παρουσία υποκείμενων νοσημάτων στον ασθενή
- η λοίμωξη με πολυανθεκτικά παθογόνα (62)

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι νεότεροι ασθενείς τείνουν να καθυστερούν περισσότερο στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας ή να υποεκτιμούνται από το ιατρικό προσωπικό, επειδή δεν ανήκουν στις τυπικές "ευπαθείς ομάδες". Έτσι κάποιες φορές, καθυστερεί η αντιμετώπιση της κατάστασης με πιθανή επιβάρυνση της υγείας τους (63).

3.2 Κλινικά Χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς κάτω των 65 ετών με σήψη παρουσιάζουν σε πολλές περιπτώσεις τυπικά συμπτώματα, όπως υψηλό πυρετό, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπόταση και διαταραχές επιπέδου συνείδησης καθώς και αδυναμία/κόπωση. Σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους, εμφανίζουν ισχυρότερη ανοσολογική αντίδραση/απόκριση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει και σε δυνατή φλεγμονώδη απάντηση (γνωστή στη βιβλιογραφία ως cytokine storm) και πολυοργανική ανεπάρκεια, ειδικά όταν η λοίμωξη προέρχεται από επιθετικά παθογόνα (64).

Συννοσηρότητα και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Αν και οι νεότεροι ενήλικες γενικά θεωρούνται κυρίως «υγιέστεροι», σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους, ένα μεγάλο ποσοστό φέρει χρόνιες νόσους, όπως: σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, αυτοάνοσα νοσήματα, HIV λοίμωξη, ηπατοπάθειες, νεοπλασίες (ιδίως αιματολογικές) κ.α., γεγονός που επιβαρύνει την πρόγνωση. Επιπλέον, σημαντικός αριθμός ασθενών <65 ετών που εμφανίζουν σήψη είναι τοξικοεξαρτώμενοι, καπνιστές, ή έχουν ανοσοκατεσταλμένο ανοσοποιητικό σύστημα για άλλους λόγους, όπως μεταμοσχεύσεις ή χημειοθεραπείες (65).

Πηγές Λοίμωξης

Οι πιο συχνές εστίες σήψης σε άτομα κάτω των 65 ετών περιλαμβάνουν:

- Πνευμονία της κοινότητας
- Ουρολοιμώξεις
- Δερματικές και μαλακών μορίων λοιμώξεις (π.χ. σε χρήστες)
- Μηνιγγίτιδα
- Σηψαιμία άγνωστης εστίας, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους (66)

Η ταχύτητα εξέλιξης από απλή λοίμωξη σε σηπτικό σοκ μπορεί να είναι ταχεία, ειδικά όταν πρόκειται για λοιμώξεις με στρεπτόκοκκο ομάδας A, *Staphylococcus aureus* ή Gram-αρνητικά ραβδία όπως *Pseudomonas aeruginosa*.

3.3 Πρόγνωση και Έκβαση

Η πρόγνωση της σήψης σε ασθενείς <65 ετών είναι γενικά καλύτερη από ό,τι στους ηλικιωμένους, ωστόσο η θνητότητα παραμένει σημαντική, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ, ιδίως εάν έχει καθυστερήσει η έναρξη της θεραπείας.

Θνητότητα

Η συνολική θνητότητα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα κυμαίνεται από 10–20% σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, έως και 30–40% σε περιπτώσεις σηπτικού σοκ, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (67). Σε μελέτη που εξέτασε πάνω από 30.000 περιστατικά σε ΜΕΘ, παρατηρήθηκε ότι η θνησιμότητα αυξανόταν δραματικά σε ασθενείς κάτω των 65 ετών με πολυοργανική ανεπάρκεια, καθυστερημένη χορήγηση αντιβιοτικών (>3 ώρες) και λοίμωξη με ανθεκτικά παθογόνα (68), γεγονός που επιβεβαιώνει για άλλη μια φορά την αναγκαιότητα της άμεσης έναρξης της αγωγής.

Παράγοντες που βελτιώνουν την πρόγνωση είναι η άμεση αναγνώριση και έναρξη θεραπείας εντός της πρώτης ώρας, η επιθετική υποστήριξη με υγρά και αγγειοσυσπαστικά, η (αρχικά) αντιμικροβιακή αγωγή με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και στη συνέχεια εστιασμένη αντιμικροβιακή αγωγή μετά από καλλιέργειες και ο χειρουργικός καθαρισμός όπου ενδείκνυται (π.χ. σε αποστήματα ή περιτονίτιδα). Αξίζει να σημειωθεί ότι, λόγω της καλύτερης φυσικής κατάστασης, οι νεότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται ταχύτερα στη θεραπεία και αναρρώνουν σε μεγαλύτερο βαθμό από τους ηλικιωμένους, με χαμηλότερα ποσοστά λειτουργικών επιπλοκών μετά την έξοδο (69).

Μακροχρόνια έκβαση

Ωστόσο, υπάρχουν και σημαντικές μακροπρόθεσμες συνέπειες όπως τα Ψυχιατρικά προβλήματα και η κατάθλιψη, PTSD, γνωσιακή δυσλειτουργία και διαταραχές συγκέντρωσης,

σύνδρομο μετα-εντατικής φροντίδας (PICS). Αυτές οι καταστάσεις μπορούν να εμφανιστούν ακόμη και σε άτομα με καλή πρόγνωση επιβίωσης, χωρίς μόνιμες αναπηρίες, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση μετά το εξιτήριο, από επαγγελματίες υγείας (70).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Σήψη και θνητότητα σε ασθενείς ≥65 Ετών

4.1 Γηριατρικός πληθυσμός – Ορισμός

Ο γηριατρικός πληθυσμός, κατά γενική αποδοχή, περιλαμβάνει τους ανθρώπους ηλικίας 65 ετών και άνω. Η επιλογή αυτής της ηλικίας ως ορίου έχει τόσο δημογραφική όσο και λειτουργική σημασία. Δημογραφικά, είναι το όριο που χρησιμοποιείται συχνά σε μελέτες δημόσιας υγείας και πολιτικές υγειονομικής περίθαλψης. Ωστόσο, η ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί ακριβές ή επαρκές κριτήριο για τον χαρακτηρισμό ενός ατόμου ως "γηριατρικού ασθενούς", ιδίως στο κομμάτι της Εντατικής Θεραπείας. Η γήρανση του πληθυσμού αποτελεί παγκόσμια πραγματικότητα. Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, οι πρόοδοι της προληπτικής ιατρικής και της θεραπευτικής τεχνολογίας, καθώς και η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης, έχουν οδηγήσει σε ραγδαία αύξηση του ποσοστού των ατόμων άνω των 65 ετών. Σύμφωνα με διεθνείς στατιστικές, το 2050 περίπου το 25% του ευρωπαϊκού πληθυσμού θα ανήκει στη γηριατρική κατηγορία, με ανάλογες επιπτώσεις στην υγειονομική περίθαλψη, τους πόρους, και την οργάνωση των συστημάτων υγείας (71).

Στην κλινική πράξη και ιδιαίτερα στο πλαίσιο της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας ο ορισμός του γηριατρικού ασθενούς βασίζεται σε πολυπαραγοντικά κριτήρια. Εκτός από την ηλικία σε έτη, αξιολογείται η λειτουργική κατάσταση του ατόμου (π.χ. ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης, συνοδά νοσήματα), η γνωσιακή του επάρκεια, η παρουσία πολυνοσηρότητας, η φαρμακευτική επιβάρυνση, καθώς και το επίπεδο κοινωνικής υποστήριξης. Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν τόσο τη διάγνωση όσο και την πρόγνωση, ιδιαίτερα σε καταστάσεις επείγουσας νοσηλείας, όπως η σήψη (71).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν πλέον σημαντικό ποσοστό των νοσηλευόμενων στις Μ.Ε.Θ., συχνά ξεπερνώντας το 50% σε πολλά νοσοκομεία. Η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σηπτικών επεισοδίων, τόσο λόγω της εξασθένησης της φυσικής ανοσολογικής απόκρισης όσο και της αυξημένης έκθεσης σε νοσοκομειακούς λοιμώδεις παράγοντες, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια. Στον πληθυσμό αυτό, η σήψη είναι μία από τις συχνότερες αιτίες εισαγωγής στη ΜΕΘ και αποτελεί βασικό παράγοντα της συνολικής πρόγνωσης. Είναι κρίσιμο να σημειωθεί ότι η σήψη στους ηλικιωμένους παρουσιάζει ιδιαιτερότητες τόσο στη συμπτωματολογία όσο και στην εξέλιξή της. Η φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού είναι πιο αόρατη λόγω ανοσογενούς γήρανσης, γεγονός που οδηγεί σε άτυπες ή υποκλινικές εκδηλώσεις. Συχνά απουσιάζουν βασικά κλασικά συμπτώματα, όπως ο πυρετός ή η ταχυκαρδία, ενώ εμφανίζονται μη ειδικά συμπτώματα όπως η οξεία σύγχυση ή το παραλήρημα, η γενική αδυναμία και λήθαργος, πτώσεις χωρίς σαφή αιτία, ανορεξία ή αφυδάτωση, μείωση λειτουργικότητας ή κινητικότητας (71, 72).

Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να μην κινητοποιήσουν τον ασθενή και το συγγενικό περιβάλλον να αναζητήσει άμεσα διαγνωστική διερεύνηση, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχουν με γνωστικά ή κινητικά ελλείμματα, οδηγώντας έτσι σε καθυστερημένη διάγνωση της σήψης, με αποτέλεσμα την μειωμένη επιβίωση. Η διαχείριση της σήψης στον γηριατρικό ασθενή απαιτεί συντονισμένη διεπιστημονική προσέγγιση, με τη συμμετοχή εντατικολόγων, γηριάτρων, παθολόγων, φαρμακοποιών, νοσηλευτών και ενδεχομένως κοινωνικών λειτουργών ή ψυχολόγων. Η αξιολόγηση της ευαλωτότητας, δηλαδή της συνολικής φυσιολογικής αντοχής του οργανισμού, είναι κρίσιμη για τη λήψη αποφάσεων. Ασθενείς με λιγότερες αντοχές παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα ανεπιθύμητης έκβασης, παρατεταμένης παραμονής στη ΜΕΘ, εξάρτησης από μηχανική υποστήριξη και μειωμένη ποιότητα ζωής μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (71, 72).

Εν κατακλείδι, ο γηριατρικός πληθυσμός είναι μια ιδιαίτερα ετερογενή και ευάλωτη κατηγορία ασθενών στο πλαίσιο της ΜΕΘ. Η χρονολογική ηλικία, αν και χρήσιμη ως σημείο αναφοράς, δεν αρκεί για την κατανόηση της συνολικής κατάστασης ή της πρόγνωσης. Η πολυπλοκότητα αυτής της ομάδας επιβάλλει εξατομικευμένη αξιολόγηση, προληπτική φροντίδα, και έγκαιρη διαχείριση κρίσιμων καταστάσεων όπως η σήψη, ώστε να βελτιωθεί η έκβαση και να διαφυλαχθεί, όσο είναι εφικτό, η λειτουργικότητα και η ποιότητα ζωής, μετά τη νοσηλεία (69, 71, 72).

4.2 Πολυνοσηρότητα και φαρμακευτική επιβάρυνση

Πολυνοσηρότητα

Η πολυνοσηρότητα αποτελεί ένα από τα πιο χαρακτηριστικά και σημαντικά προβλήματα του γηριατρικού πληθυσμού και επηρεάζει σημαντικά την πορεία της σήψης και τη συνολική έκβαση. Ο όρος αναφέρεται στην ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων χρόνιων νοσημάτων σε ένα άτομο, κάτι που είναι ιδιαίτερα συχνό στους ασθενείς άνω των 65 ετών. Ποσοστά άνω του 70% έχουν καταγραφεί σε μελέτες να έχουν 2+ χρόνια προβλήματα, καταδεικνύοντας πως η γήρανση του πληθυσμού συνοδεύεται από σημαντική επιβάρυνση υγείας (73).

Οι συνηθέστερες χρόνιες παθήσεις σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (65+) περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την υπέρταση, τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), τη χρόνια νεφρική νόσο, τις νεοπλασίες και την άνοια ή τη νόσο Alzheimer. Οι παθήσεις αυτές επηρεάζουν συστημικά τον οργανισμό και μειώνουν τη φυσιολογική του αντοχή, δηλαδή την ικανότητά του να ανταπεξέρχεται σε οξείες καταστάσεις, όπως η σήψη που μελετούμε εδώ. Η ύπαρξη πολυνοσηρότητας όχι μόνο αυξάνει

την ευαλωτότητα του οργανισμού σε λοιμώξεις, αλλά και επιβαρύνει την πρόγνωση του ασθενή. Οι συνοδές παθήσεις επιδρούν αρνητικά στην καρδιακή λειτουργία, τη λειτουργία των νεφρών, τη νεφρική απόκριση, την ηπατική αποτοξίνωση και την ανοσολογική απόκριση. Έτσι, η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι μειωμένη, ενώ οι επιπλοκές είναι συχνότερες και βαρύτερες (73-75).

Επιπλέον, η πολυνοσηρότητα καθιστά δυσκολότερη τη διάγνωση της σήψης. Πολλά από τα κλινικά σημεία που δείχνουν σηπτική επιδείνωση μπορεί να αποδίδονται, από λάθος, σε προϋπάρχουσες παθήσεις. Για παράδειγμα, δύσπνοια σε ασθενή με ΧΑΠ ή καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να υποεκτιμηθεί ως συνηθισμένο σύμπτωμα, παραβλέποντας ενδεχόμενη πνευμονία ή σήψη. Αντίστοιχα, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης σε ασθενή με άνοια μπορεί να θεωρηθούν "φυσιολογική" μεταβολή και να μην κινητοποιήσουν περαιτέρω για έλεγχο για σήψη. Η θεραπευτική προσέγγιση επιβαρύνεται εξίσου. Ορισμένα αντιβιοτικά ή φάρμακα υποστήριξης (όπως αγγειοσυσπαστικά) πιθανόν να είναι νεφροτοξικά σε ήδη επιβαρυσμένα νεφρά ή ήπατος. Επίσης, η υπερφόρτωση με υγρά που απαιτείται για την αντιμετώπιση της υπότασης σε σήψη μπορεί να είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή πνευμονικό οίδημα, ενώ η χορήγηση διουρητικών μπορεί να επιδεινώσει την αιμάτωση των οργάνων (73-75).

Η συνύπαρξη πολλαπλών νοσημάτων απαιτεί, επομένως, έναν εξαιρετικά εξατομικευμένο σχεδιασμό της θεραπείας, καθώς οι θεραπευτικοί στόχοι και τα αποδεκτά επίπεδα κινδύνου διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Επιπλέον, η επικοινωνία με τους φροντιστές και τους συγγενείς καθίσταται κρίσιμη για την κατανόηση των αναγκών και των προτεραιοτήτων του κάθε ασθενούς (74-76).

Πολυφαρμακία

Η πολυφαρμακία είναι μια άμεση συνέπεια της πολυνοσηρότητας και αφορά τη λήψη πέντε ή περισσότερων φαρμακευτικών σκευασμάτων ημερησίως, γεγονός που συμβαίνει ιδιαίτερα συχνά στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Σε πολλές περιπτώσεις, οι ασθενείς λαμβάνουν ακόμη και 8 με 10 διαφορετικά φάρμακα, περιλαμβανομένων αντιυπερτασικών, αντιδιαβητικών, διουρητικών, αντιθρομβωτικών, αγχολυτικών, αντιψυχωσικών, στατινών και σκευασμάτων για την άνοια ή άλλες συνοδές καταστάσεις. Η πολυφαρμακία είναι αρνητική για την αντιμετώπιση της σήψης με πολλαπλούς τρόπους. Πρώτον, αυξάνει τον κίνδυνο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Ορισμένα φάρμακα πιθανόν να μειώσουν τη δράση των αντιβιοτικών ή να ενισχύσουν τις τοξικές παρενέργειες, ιδιαίτερα στο ήπαρ και στους νεφρούς. Επίσης, η συνολική τοξικότητα των φαρμάκων, σε συνδυασμό με την μείωση του

μεταβολισμού και της αποβολής τους, μπορεί να επιταχύνει την εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας (75-76).

Επιπροσθέτως, ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα είναι ανοσοκατασταλτικά, όπως τα κορτικοστεροειδή ή τα ανοσοτροποποιητικά (σε ασθενείς με αυτοάνοσα ή μεταμόσχευση), τα οποία μειώνουν την ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά τη λοίμωξη και έτσι, αυξάνεται η πιθανότητα ταχείας επιδείνωσης και κακής έκβασης. Παράλληλα, κάποια φάρμακα πιθανόν να καλύψουν τα πρώιμα συμπτώματα της σήψης. Για παράδειγμα, οι β-αναστολείς μπορεί να περιορίσουν την αντιδραστική ταχυκαρδία, ενώ τα αντιπυρετικά όπως η παρακεταμόλη μπορούν να αποκρύψουν την παρουσία πυρετού. Αυτή η "σιωπηρή" κλινική εικόνα καθυστερεί τη διάγνωση και επομένως και τη θεραπεία, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας. Τέλος, η πολυφαρμακία δημιουργεί προβλήματα συμμόρφωσης και επιτήρησης του θεραπευτικού σχήματος, ειδικά όταν οι ασθενείς έχουν γνωστική έκπτωση ή ζουν μόνοι. Οι ελλείψεις στην ακριβή καταγραφή του ιστορικού φαρμακευτικής αγωγής κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένες αποφάσεις ή ανεπιθύμητες επιπλοκές, λόγω ακριβώς αυτής της κατάστασης (53, 76, 77).

Η ορθή διαχείριση της πολυφαρμακίας περιλαμβάνει τον πλήρη έλεγχο της αγωγής από εξειδικευμένες ομάδες (φαρμακοποιούς, γηρύατρους, εντατικολόγους), την διακοπή των περιττών σκευασμάτων, και την έμφαση στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα κάθε φαρμάκου σε συνδυασμό με τη θεραπεία. Σε καταστάσεις σήψης, η προτεραιότητα πρέπει να δίνεται στην απλοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, ώστε να διασφαλίζεται ο έλεγχος της λοίμωξης και να αποφεύγονται επικίνδυνες αλληλεπιδράσεις (53, 76, 77).

4.3 Μειωμένη ανταπόκριση και ανοσολογική απάντηση

Η γήρανση σχετίζεται με μία κατάσταση που ονομάζεται ανοσογήρανση (γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος), η οποία χαρακτηρίζεται από:

- Μειωμένη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων
- Ελάττωση της χημικής ανοσίας (αντισώματα)
- Χρονίως αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυττοκινών («inflamm-aging») (53).

Όλο αυτό οδηγεί σε μία κάπως παράδοξη κατάσταση όπου η αρχική αντίδραση στη λοίμωξη είναι ασθενής και μη ικανοποιητική, αλλά η παρατεταμένη φλεγμονώδης απάντηση είναι υπερβολική και μπορεί να προκαλέσει πολλά προβλήματα (77). Ως αποτέλεσμα η σήψη στους ηλικιωμένους συχνά εξελίσσεται πιο ύπουλα και ταχύτερα, η διάγνωση καθυστερεί, και η πολυοργανική ανεπάρκεια εμφανίζεται πιο εύκολα, κάνοντας το τελικό αποτέλεσμα πιο δυσμενές. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν μειωμένη απάντηση στα εμβόλια, αυξημένο

κίνδυνο λοιμώξεων με ανθεκτικά παθογόνα και χαμηλότερη απορρόφηση φαρμάκων από το γαστρεντερικό. Η φλεγμονώδης απάντηση στη σήψη μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική δυσλειτουργία (delirium), αναπνευστική ανεπάρκεια, καρδιακή δυσλειτουργία, εντερική διαταραχή μικροβιώματος, εντείνοντας την φλεγμονή και την βαρύτητα της κατάστασης και της κλινικής εικόνας του ασθενή (78).

4.4 Θνητότητα και παραμονή στη Μ.Ε.Θ.

Η σήψη στον γηριατρικό πληθυσμό, όπως προαναφέρθηκε, σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, υψηλότερο κόστος για το υγειονομικό σύστημα και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Σε ασθενείς ≥ 65 ετών με σοβαρή σήψη, η νοσοκομειακή θνητότητα κυμαίνεται από 35% έως 50%, ανάλογα με την συνολική κλινική εικόνα και την πορεία της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Σε σηπτικό σοκ, η θνητότητα φτάνει έως και το 60% σε κάποιες μελέτες, ιδίως όταν συνοδεύεται από νεφρική ή αναπνευστική ανεπάρκεια ή καρδιολογικά προβλήματα και ιστορικό κακοήθειας (79).

Σύμφωνα με τον Surviving Sepsis Campaign, η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνησιμότητας, ακόμα και όταν ληφθούν υπόψη άλλοι παράγοντες όπως ο βαθμός οργανικής δυσλειτουργίας ή η ταχύτητα της αρχικής θεραπείας (80).

Παραμονή στη ΜΕΘ και λειτουργική έκβαση

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με σήψη έχουν παρατεταμένη παραμονή για νοσηλεία στη ΜΕΘ, κατά μέσο όρο 10–14 ημέρες, αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από κατακεκλιμένη θέση, όπως κατακλίσεις, λοιμώξεις καθετήρων, μυοπάθεια και παραλήρημα και χαμηλότερη πιθανότητα επιστροφής στο προηγούμενο λειτουργικό επίπεδο (81).

Σε πολλές περιπτώσεις, ακόμη και οι ασθενείς που επιβιώνουν της σήψης εξέρχονται από τη ΜΕΘ με γνωσιακή έκπτωση, κινητικά ελλείμματα, και εξάρτηση από φροντίδα τρίτων, γεγονός που αυξάνει το κόστος περίθαλψης και φροντίδας και μειώνει την ανεξαρτησία του ανθρώπου. Ένα σημαντικό ποσοστό (έως και 50%) των επιζώντων χάνουν την αυτονομία τους και μεταφέρονται σε κέντρα αποκατάστασης ή μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας, εφόσον αυτό είναι εφικτό, ανάλογα με τον τόπο κατοικίας, την ύπαρξη των σχετικών δομών, την οικονομική δυνατότητα και άλλους παράγοντες (82).

Ηθικά και κλινικά διλήμματα

Η θεραπεία της σήψης στους υπερήλικες θέτει συχνά ηθικά διλήμματα, καθώς εγείρονται ερωτήματα όπως:

- Ποιος είναι ο στόχος της φροντίδας (θεραπεία vs ανακουφιστική);
- Ποια είναι η πιθανότητα αποκατάστασης;
- Ποια είναι η επιθυμία του ίδιου του ασθενούς;

Γι' αυτό κρίνεται αναγκαία η πολυπαραγοντική εκτίμηση (γνωστή στη βιβλιογραφία ως Comprehensive Geriatric Assessment), ώστε να ενσωματωθεί στη θεραπευτική προσέγγιση όχι μόνο η ηλικία, αλλά και η λειτουργική και ψυχική κατάσταση του ασθενούς, έτσι ώστε η τελική απόφαση να λαμβάνεται με πολλούς παράγοντες παράλληλα με την συνολική κατάσταση του ασθενή (83).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία αποτελεί **βιβλιογραφική ανασκόπηση** της διεθνούς και ελληνικής επιστημονικής βιβλιογραφίας, με στόχο την καταγραφή και σύγκριση της **θνητότητας από σήψη σε ασθενείς Μ.Ε.Θ. άνω και κάτω των 65 ετών**.

Τύπος Μελέτης

Πρόκειται για **ανασκοπική έρευνα**, η οποία βασίζεται στην **κριτική επισκόπηση** και **ανάλυση** δημοσιευμένων μελετών, κυρίως συστηματικών ανασκοπήσεων, προοπτικών και αναδρομικών μελετών, καθώς και οδηγιών από διεθνείς οργανισμούς.

Στρατηγική Αναζήτησης Βιβλιογραφίας

- Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις εξής **βάσεις δεδομένων**:
 - **PubMed**
 - **Scopus**
 - **ScienceDirect**
 - **Google Scholar**
- Χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμοί των εξής λέξεων-κλειδιών (keywords), στα αγγλικά:
 - *sepsis, mortality, ICU, intensive care unit, age, elderly, older adults, critically ill patients, age-related differences, outcomes, sepsis in older patients*
- Η αναζήτηση περιορίστηκε στις δημοσιεύσεις της τελευταίας **15ετίας** (2008–2023), ώστε να διασφαλιστεί η **επικαιρότητα** των ευρημάτων.

Κριτήρια Συμπερίληψης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν άρθρα που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια:

- Δημοσιευμένα σε **έγκριτα, peer-reviewed** περιοδικά
- Γλώσσα: Αγγλικά ή Ελληνικά
- Πληθυσμός: Ενήλικες ασθενείς με **σήψη ή σηπτικό σοκ** σε Μ.Ε.Θ.
- Μελέτες που περιείχαν **διαχωρισμό ηλικιακών ομάδων** (ιδιαίτερα με όριο τα 65 έτη)
- Παρουσίαση **στοιχείων θνητότητας ή έκβασης**

Κριτήρια Αποκλεισμού

- Μελέτες που αφορούσαν **παιδιατρικό πληθυσμό**
- Περιπτώσιολογικές μελέτες (case reports)
- Άρθρα χωρίς **πλήρες κείμενο** ή χωρίς σαφή αναφορά σε ηλικιακή διαφοροποίηση
- Μελέτες προ του 2008 (εκτός εάν είναι κλασικές/θεμελιώδεις μελέτες που συχνά αναφέρονται στη σύγχρονη βιβλιογραφία)
- Μελέτες των οποίων η κύρια γλώσσα συγγραφής δεν ήταν τα Αγγλικά ή τα Ελληνικά, χωρίς τη διάθεση μετάφρασης

Περιορισμοί

Η εργασία περιορίζεται από:

- Τη μη συλλογή **πρωτογενών δεδομένων**
- Τη **μεθοδολογική ετερογένεια** των επιμέρους μελετών
- Την πιθανή **δημοσιευσιακή προκατάληψη** (publication bias), καθώς μελέτες με αρνητικά ή μη σημαντικά ευρήματα συχνά δεν δημοσιεύονται

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Ο στόχος της έρευνας “Sepsis and Its Impact on Outcomes in Elderly Patients Admitted to a Malaysian Intensive Care Unit” ήταν ο εντοπισμός των κλινικών χαρακτηριστικών, η συσχέτιση της σήψης από την εισαγωγή στις ΜΕΘ με άλλες εκβάσεις και η αξιολόγηση της ηλικίας ως ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης θνησιμότητας εξαιτίας της σήψης. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο νοσοκομείο της Μαλαισίας με πληθυσμό 159 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια της Σήψης-3 και συλλέχθηκαν τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα τους. Ως αποτελέσματα, καταγράφηκαν και υπολογίστηκαν η 30-ημερών θνησιμότητα, το διάστημα παραμονής σε ΜΕΘ ή στο νοσοκομείο, ο δείκτης Charlson Comorbidity και ο modified SAPS II και άλλα. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με την ηλικία τους: στην ομάδα των νέων (ηλικίας μικρότερης των 65) και των γηραιότερων (ηλικίας μεγαλύτερης των 65). Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν το chi-squared τεστ για κατηγορηματικές μεταβλητές και το ανεξάρτητο t-test για συνεχείς. Η ηλικία ως ανεξάρτητη μεταβλητή αξιολογήθηκε με δυαδικό logistic regression και την 3-ημερών θνησιμότητα ως την εξαρτώμενη μεταβλητή. Οι πιθανότητες επιβίωσης μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων συγκρίθηκαν με τη χρήση των καμπύλων Kaplan-Meier. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν πως η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο μέσο πρόβλεψης της 30-ημερών θνησιμότητας της σήψης. Πιο συγκεκριμένα, το γηραιότερο γκρουπ είχε μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας είτε εισήχθησαν σε ΜΕΘ (26.7% έναντι του 11.6%) είτε όχι (46.7% έναντι του 17.1%), είχαν μεγαλύτερες τιμές SAPS II και δείκτη Charlson Comorbidity οι οποίες δεν είχαν σημαντική στατιστική διαφορά από αυτές του νεαρού γκρουπ μόνο όταν δεν συμπεριλαμβανόταν στον υπολογισμό τους η ηλικία. Επιπλέον, σχετικά με το διάστημα παραμονής σε ΜΕΘ και στο νοσοκομείο και με τη διάρκεια μηχανικού αερισμού δεν υπήρξε μεγάλη στατιστική συσχέτιση με τη μεγάλη ηλικία. Ως κριτική στην συγκεκριμένη έρευνα μπορούμε να αναφέρουμε πως ο πληθυσμός -159 ασθενείς με μόνο τους 30 να ανήκουν στην ομάδα των γηραιότερων- είναι μικρός και μόνο από ένα νοσοκομείο το οποίο πιθανώς να περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων του (84).

Η παρούσα έρευνα με τίτλο “Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study” είχε ως σκοπό την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου οι οποίοι σχετίζονται με την θνησιμότητα σε σηπτικούς ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς. Τα δεδομένα της παρούσας έρευνας προέκυψαν από μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 77 ΜΕΘ της Ισπανίας και περιείχε ένα σύνολο 1490 ασθενών (με ποσοστό 58,8% να είναι άνδρες) κυρίως άνω των 65 ετών, εκ των οποίων η πλειοψηφία (82.6%) έπασχαν από καρδιαγγειακό πρόβλημα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 κατηγορίες: τους “ηλικιωμένους” με ηλικίες 65-79 (80,1%) και τους “υπερήλικες” με

ηλικία άνω των 80 (19,9%). Εξετάστηκαν διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών μερικά εκ των οποίων περιλάμβαναν: το φύλο, την ηλικία, τον λόγο εισαγωγής, την πηγή λοίμωξης καθώς και το τμήμα εισαγωγής κατά την διάγνωση της σήψης. Το επίπεδο της σοβαρότητας εισαγωγής εκτιμήθηκε από τον προσαρμοσμένο δείκτη Acute Physiology Chronic Health Evaluation II (APACHE II) του οποίου η τιμή υπολογιζόταν χωρίς την ηλικία ως δείκτη. Πρωταρχικός στόχος της έρευνας ήταν το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας. Δευτερεύοντες στόχοι περιλάμβαναν την θνησιμότητα στις ΜΕΘ, την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και ΜΕΘ, καθώς κι ένα σύνολο προτεινόμενων πρακτικών από το διεθνές εγχείρημα Surviving Sepsis Campaign (SSC). Η ανάλυση των δεδομένων περιελάμβανε την σύγκριση των 2 ηλικιακών ομάδων, και πιο συγκεκριμένα: η σύγκριση των συνεχόμενων μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με το Student's t test και των κατηγορηματικών με Chi-squared test ή Fisher exact test. Για την εκτίμηση της επιρροής της ηλικίας στην ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα εξαιτίας της σήψης πραγματοποιήθηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση και μονομεταβλητή ανάλυση, η οποία ανάλυση πραγματοποιήθηκε και για άλλους παράγοντες όπως την διάρκεια παραμονής και την τιμή του προσαρμοσμένου APACHE II. Η θνησιμότητα κυμαινόταν σε ποσοστό 48,8% επηρεάζοντας περισσότερο τους υπερήλικες (54,2%) έναντι των ηλικιωμένων (47,4%). Στην πολυμεταβλητή ανάλυση η ηλικία αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μόνο για την ομάδα των υπερηλίκων. Άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες για την ομάδα των υπερηλίκων αποτέλεσαν το προσαρμοσμένο APACHE II και το σύνολο προτεινόμενων πρακτικών, ενώ για την ομάδα των ηλικιωμένων ανεξάρτητοι παράγοντες αποτέλεσαν το των οργάνωπροσαρμοσμένο APACHE II, ο αριθμός των οργάνων υπό ανεπάρκεια, ο τύπος οργανικής ανεπάρκειας και ο τύπος λοίμωξης. Και στις 2 ηλικιακές ομάδες παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά επεμβατικού μηχανικού αερισμού (59,3% και 62,0%) και τιμές προσαρμοσμένου APACHE II (17,2 και 16,7). Εκτός της σημαντικής συσχέτισης της ηλικίας ως ανεξάρτητη μεταβλητή αναφορικά με τη θνησιμότητα εξαιτίας της σήψης στην ηλικιακή ομάδα των 80 και άνω, η έρευνα καταλήγει στο επιπλέον συμπέρασμα πως η χορήγηση συγκεκριμένων θεραπειών στους ασθενείς μέσα στις πρώτες έξι ώρες συμβάλλει στη μείωση της θνησιμότητας στους υπερήλικες (85).

Η παρούσα έρευνα με τίτλο "Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients" η οποία διεξήχθη στο Σάο Πάολο της Βραζιλίας και είχε ως σκοπό της σύγκρισης των εκβάσεων μεταξύ 2 ηλικιακών ομάδων, των ηλικιωμένων (με ηλικία άνω των 65) και την μη-ηλικιωμένων (με ηλικία κάτω των 65 ετών) με σοβαρή σήψη (όπως είχε οριστεί το 2001) οι οποίοι υπέστησαν ανάνηψη και συνεπώς την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ασθενών. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ του Ιανουαρίου του 2006 έως τον Μάρτιο του 2012 και συμμετείχαν 848 ασθενείς οι οποίοι και εισήχθησαν στην ΜΕΘ. Απο τους 848 ασθενείς οι 531

ήταν ηλικιωμένοι (62.6%) και οι υπόλοιποι 317 ήταν μη-ηλικιωμένοι (37.4%). Για την διεξαγωγή της έρευνας συλλέχθηκαν δημογραφικά δεδομένα, την πηγή λοίμωξης, το APACHE II score, τα υγρά που χορηγήθηκαν, την ανάγκη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, την διάρκεια νοσηλείας, την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και την θνησιμότητα κατά την 28η ημέρα. Απο τα παραπάνω δεδομένα οι κατηγορηματικές τιμές αναλύθηκαν με το Chi-squared ή το Fisher's exact test και οι συνεχείς με το Student t-test ή το Mann-Whitney U test. Παρατηρήθηκε πως οι ηλικιωμένοι έτειναν να έχουν επιπρόσθετα προβλήματα υγείας όπως υπέρταση, διαβήτη και άλλα έναντι των μη-ηλικιωμένων ασθενών. Αντιθέτως παρατηρήθηκε πως και στις 2 ηλικιακές ομάδες κοινή πηγή μόλυνσης ήταν η αναπνευστική οδός. Η συχνότητα της σήψης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων, ωστόσο οι ηλικιωμένοι είχαν μεγαλύτερες τιμές APACHE II (22 έναντι 19) από τους μη-ηλικιωμένους. Αισθητά μεγαλύτερη ήταν ο χρόνος παραμονής ως προς την νοσηλεία των ηλικιωμένων (18 ημέρες κατά μέσο όρο σε σύγκριση με τις 14 μέρες των μη-ηλικιωμένων). Στους ηλικιωμένους χορηγήθηκαν λιγότερα υγρά, ενώ οι ανάγκες υποστήριξης μέσω μηχανικού αερισμού κρίθηκε αναγκαία και στις 2 ομάδες. Μεταξύ των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας σημειώθηκε πως η ηλικία, η ανάγκη μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης και το APACHE II score ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες θνησιμότητας των ηλικιωμένων ασθενών, ενώ για την ομάδα των μη-ηλικιωμένων δεν παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση της ηλικίας με την θνησιμότητα (86).

Η παρούσα έρευνα με τίτλο "Long-Term Outcomes in Older Patients with Sepsis in the ICU" με σκοπό την διερεύνηση και σύγκριση των παραγόντων κινδύνου θνησιμότητας τόσο κατά την 28η μέχρι και την 90η ημέρα μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεότερων σηπτικών ασθενών. Οι πληροφορίες της μελέτης αυτής συλλέχθηκαν από το Medical Information Mart for Intensive Care III database, από το οποίο και εξετάσθηκαν τα δεδομένα συνολικά 5783 ασθενών, οι οποίοι και εισήχθησαν σε ΜΕΘ λόγω σήψης. Από τους 5783 ασθενείς αυτούς, οι 2044 (35.3%) ήταν μικρότεροι των 60 ετών, ενώ οι υπόλοιποι 3739 (64.7%) ήταν ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 60 ετών. Δεδομένα σχετικά με την ηλικία, τον αερισμό, το SOFA score, τα αποτελέσματα από τις αιμοκαλλιέργειες και τα ποσοστά συννοσηρότητας συλλέχθηκαν. Πρωταρχικός στόχος ήταν η μελέτη της 28-ημερών θνησιμότητας από την ημέρα εισαγωγής στην ΜΕΘ, εξετάζοντας επίσης την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, την 90-ημερών έως και 1 χρόνο θνησιμότητας. Η στατιστική ανάλυση των παραπάνω δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τον εξής τρόπο: για την σύγκριση των διαφορών μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκαν τα Chi-square test, Wilcoxon signed-rank test και Fisher's exact test, για την ανάλυση της επιβίωσης αξιοποιήθηκε ένα σύνολο μεθόδων εκ των οποίων μία ήταν οι καμπύλες Kaplan-Meier και για την εκτίμηση της συσχέτισης της θνησιμότητας με διάφορους παράγοντες ένα μοντέλο παλινδρόμησης. Η ανάλυση των δεδομένων αυτών με τις καμπύλες Kaplan-Meier έδειξε πως οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας και στις 2 χρονικές

περιόδους (28-ημερών και 90-ημερών) συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς κάτω των 60 και συγκεκριμένα 21.2% έναντι του 11.8% για την 28-ημερών θνησιμότητα και 28.6% έναντι του 14.8% για την 90-ημερών θνησιμότητα. Η διαμονή στις ΜΕΘ και τα νοσοκομεία, το διάστημα χρήσης μηχανικής αναπνοής και η δόση νορεπινεφρίνη ήταν μεγαλύτερα κατά μέσο όρο στην ομάδα των κάτω των 60 χρονών ενώ η δόση ντοπαμίνης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ηλικιωμένων. Για τη συσχέτιση με τη θνησιμότητα, σύμφωνα με το μοντέλο παλινδρόμησης Cox που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα έρευνα, η ηλικία, το βάρος, η χρήση μηχανικής αναπνοής, ύπαρξη πνευμονικής νόσου ή μεταστατικού καρκίνου και η τιμή SOFA αποδείχθηκαν παράγοντες κινδύνου και για τα δύο είδη θνησιμότητας. Η μελέτη αυτή καταλήγει στο συμπέρασμα πως η θνησιμότητα λόγω σήψης στις μεγαλύτερες ηλικίες στην ΜΕΘ είναι πιο συχνή από τις μικρότερες ηλικίες και υπογραμμίζει την ανάγκη υιοθέτησης καλύτερων στρατηγικών διαχείρισης μέσω περαιτέρω έρευνας. Κριτική η οποία ασκείται και από τους συγγραφείς του άρθρου, αποτελεί ο γεωγραφικός περιορισμός του δείγματος λόγω χρήσης δεδομένων συγκεκριμένης βάσης καθώς και το είδος της έρευνας, το οποίο ως ανασκόπηση μπορεί να βγάλει συμπεράσματα μόνο για συσχετίσεις (87).

Στην μελέτη με τίτλο “Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical Intensive Care Unit” η οποία διεξήχθη στη Νότιο Ινδία κατά το χρονικό διάστημα του Ιανουαρίου του 2013 έως τον Δεκέμβριο του 2014, με σκοπό την εκτίμηση του ποσοστού θνησιμότητας που οφείλεται στην σήψη μεταξύ ενηλίκων ασθενών οι οποίοι και εισήχθησαν σε ΜΕΘ του νοσοκομείου. Επιπλέον, δευτερεύων στόχος της μελέτης ήταν και η αναγνώριση των προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με την θνησιμότητα. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 80 ασθενείς άνω της ηλικίας των 18 και κατά την εισαγωγή τους εξετάστηκαν διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, η θερμοκρασία, ο καρδιακός ρυθμός, η πιθανή πηγή λοίμωξης και η ανάγκη για μηχανική υποστήριξη. Όλοι οι ασθενείς κλήθηκαν κατά την εισαγωγή τους σε απεικονιστικό έλεγχο, λήψη αιμοκαλλιεργειών και μέτρηση CRP. Χρησιμοποιήθηκαν τα APACHE II και SOFA για την εκτίμηση της σοβαρότητας της σήψης κατά το πρώτο 24ωρο μετά την διάγνωσή της. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε: Chi-square test για τις κατηγορηματικές μεταβλητές, το Student’s t-test για τις συνεχείς μεταβλητές και η πολυμεταβλητή ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας ανέδειξαν τον διαβήτη τύπου 2 και την υπέρταση ως τις πιο συχνές συννοσηρότητες (46.25% η καθεμία) και την αναπνευστική οδό ως την πιο συνήθη πηγή σήψης (66.25%). Από τους 80 ασθενείς οι 54 απεβίωσαν (67.5%) εκ των οποίων οι 35 ήταν άνω των 60 ετών (79.5% θνησιμότητα) και οι 19 ήταν κάτω των 60 ετών (52.5%). Ως εκ τούτου η ηλικία άνω των 60 χρονών αποδείχθηκε σημαντικός παράγοντας ρίσκου για την θνησιμότητα. Εκτός της ηλικίας στατιστικά σημαντικά αποδείχθηκαν οι τιμές του APACHE II και SOFA, η χαμηλή μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) σε συνδυασμό με υψηλό

καρδιακό ρυθμό και υψηλά επίπεδα CRP. Το φύλο αντιθέτως είχε πολύ χαμηλή στατιστική σημαντικότητα. Ως κριτική στην παρούσα έρευνα μπορεί να ασκηθεί πως ο πληθυσμός μελέτης είναι αρκετά μικρός (80 ασθενείς) ώστε να εγείρει αμφιβολίες περί γενίκευση των αποτελεσμάτων (88).

Στην έρευνα “Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit” οι επιστήμονες στόχευαν στη διερεύνηση των αποτελεσμάτων σοβαρής μορφής σήψης - σε ηλικιωμένους και υπερήλικες συγκρίνοντας αυτούς τους ασθενείς με νεαρούς - καθώς και αν υπάρχουν μέτρα που μπορούν να επηρεάσουν θετικά την έκβαση της σήψης. Ο πληθυσμός της έρευνας ήταν 132 ασθενείς με σοβαρή μορφή σήψης ή σηπτικό σοκ και χωρίστηκε σε 3 ομάδες ανάλογα με την ηλικία: στους νεότερους (κάτω των 60 χρονών), στους ηλικιωμένους (60-80 χρονών) και στους υπερήλικες (άνω των 80 χρονών). Στοιχεία που καταγράφηκαν συνιστούν η τιμή του APACHE II, δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά όπως η παραμονή σε ΜΕΘ και η ανάγκη για υποστήριξη οργάνων. Από τα παραπάνω δεδομένα, οι συνεχείς μεταβλητές αναλύθηκαν με τη χρήση του Student-t test και οι κατηγορηματικές με το Chi-squared ή το Fisher Exact test. Τα αποτελέσματα της πολυμεταβλητής ανάλυσης αποκάλυψαν πως μόνο η ηλικία του ασθενούς αποτελούσε ανεξάρτητο μέσο πρόβλεψης της θνησιμότητας στη ΜΕΘ. Πιο συγκεκριμένα στην ομάδα των νεότερων ασθενών το ποσοστό θανάτου ανήλθε σε 45.6% έναντι του 60.7% και του 78.9% των ηλικιωμένων και υπερηλικών αντίστοιχα. Επιπλέον αποτελέσματα έδειξαν πως υπήρξε μεγαλύτερη ανάγκη για υποστήριξη οργάνων στις ηλικιακά μεγαλύτερες ομάδες από την νεότερη και πως οι πνεύμονες ήταν το συχνότερο σημείο που εντοπιζόταν η σήψη (45.5%). Η πρόταση των ερευνητών είναι η πρόωρη και επιθετική φροντίδα με στόχο την αναγνώριση και θεραπεία της σοβαρής μορφής σήψης. Ως κριτική στη συγκεκριμένη έρευνα αξίζει να αναφερθεί πως το δείγμα του πληθυσμού είναι πολύ μικρό (132 ασθενείς) με αποτέλεσμα να υπάρχουν αμφιβολίες για τη γενίκευση των αποτελεσμάτων (89).

Η έρευνα “Sepsis and Septic Shock: Outcomes in Elderly and Very Elderly Intensive Care Patients” υλοποιήθηκε σε μία ΜΕΘ νοσοκομείου στην Τουρκία με στόχο τη διερεύνηση της επιρροής της ηλικίας στην έκβαση της σήψης και του σηπτικού σοκ σε ηλικιωμένους και υπερήλικες στις ΜΕΘ. Συμμετείχαν 200 ασθενείς οι οποίοι ήταν άνω των 65 ετών - 134 άνηκαν στην ηλικιακή ομάδα των 65-80 και 66 των 80 και άνω - με διαγνωσμένη σήψη ή σηπτικό σοκ και παρέμειναν σε ΜΕΘ πάνω από δύο ημέρες. Από αυτούς τους ασθενείς συλλέχθηκαν δημογραφικά και κλινικά δεδομένα όπως η τιμή του APACHE II και του SOFA, μικροβιολογικά δεδομένα και ανάγκη για μηχανική υποστήριξη αναπνοής. Η στατιστική ανάλυση των παραπάνω δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το Chi-squared test για τις κατηγορηματικές μεταβλητές και με το Mann-Whitney U test για τις συνεχείς καθώς

αξιοποιήθηκε και η λογιστική παλινδρόμηση για την εύρεση την ανεξαρτησίας των μεταβλητών που σχετίζονταν με τη θνησιμότητα. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας στις δύο ηλικιακές ομάδες (61.2% και 62.1% αντίστοιχα), με αποτέλεσμα η ηλικία να μην αναδεικνύεται σε σημαντικό παράγοντα για την πρόβλεψη της θνησιμότητας, αλλά υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις τιμές του APACHE II, SOFA και στη χρήση επεμβατικής μηχανικής αναπνοής ανάμεσα στους επιζώντες και μη της σήψης. Ανεξάρτητοι παράγοντες που μπορούν να προβλέψουν τη θνησιμότητα αποδείχθηκαν μέσω πολυμεταβλητής ανάλυσης η τιμή SOFA, η ανάγκη για επεμβατική μηχανική αναπνοή κατά την εισαγωγή στις ΜΕΘ και η αδυναμία σίτισης από τη στοματική κοιλότητα. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας πιθανώς να μην μπορούν να γενικευθούν εξαιτίας του μικρού πληθυσμού (134 άτομα) και της προέλευσης αυτών των δεδομένων - μόνο από ένα νοσοκομείο (90).

Στην έρευνα “Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study”, ο στόχος είναι η εύρεση της συσχέτισης της ηλικίας με τη θνησιμότητα στις ΜΕΘ. Τα δεδομένα προήλθαν από 2337 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 39 από 309 ΜΕΘ 42 χωρών του έτους 2016. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες με βάση την ηλικία: 659 ήταν μεσήλικες (40-59 χρονών), 622 ήταν νέοι-ηλικιωμένοι (60-69 ετών), 667 ήταν μεσήλικες-ηλικιωμένοι (70-79 ετών) και 389 ήταν υπερήλικες (80 ετών και άνω). Για τον παραπάνω πληθυσμό συλλέχθηκαν δημογραφικά και κλινικά δεδομένα όπως η ηλικία, το φύλο, ο τύπος εισαγωγής (π.χ. χειρουργικό), την τιμή του SOFA και του SAPS II. Η στατιστική ανάλυση των παραπάνω δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το Chi-squared ή το Fisher exact test για τη σύγκριση κατηγορηματικών μεταβλητών και με το ANOVA test για την ανάλυση της διασποράς. Επιπλέον, η ανεξαρτησία των μεταβλητών σε σχέση με τη θνησιμότητα εξετάστηκε με τη χρήση της μονομεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης και οι καμπύλες επιβίωσης δημιουργήθηκαν από την μέθοδο Kralan-Meier. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν παρόμοιες τιμές SOFA και SAPS II για όλες τις ηλικιακές ομάδες ενώ είχαν διαφορές στις παθήσεις που είχαν με κάποια παραδείγματα να αποτελούν: οι μεσήλικες εμφάνιζαν πιο συχνά από τις άλλες ομάδες διαβήτη, παχυσαρκία και ασθένειες στο συκώτι ενώ οι υπερήλικες εμφάνιζαν νευρολογικές παθήσεις και χρονική νεφρική ανεπάρκεια. Η θνησιμότητα στις 4 ηλικιακές ομάδες άγγιξε ποσοστά 20.9% στους μεσήλικες, 30.5% στους νέους-ηλικιωμένους, 32.1% στους μεσήλικες-ηλικιωμένους και 44.7% στους υπερήλικες. Η ομάδα των μεσήλικων - που αποτελούσε και την ομάδα σύγκριση για την συγκεκριμένη έρευνα - είχε βελτιωμένη καμπύλη επιβίωσης σε σχέση με τις άλλες τρεις ομάδες και οι νέοι-ηλικιωμένοι είχαν παρόμοια καμπύλη επιβίωσης με τους μεσήλικες-ηλικιωμένους. Καταλήγοντας, η ηλικία είναι ανεξάρτητο μέσο πρόβλεψης της θνησιμότητας

εξαιτίας ενδοκοιλιακών λοιμώξεων ή σήψης και πιο συγκεκριμένα η ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών έχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο (91).

Στην έρευνα “Predictors of Long-Term Mortality After Severe Sepsis in the Elderly”, ο σκοπός ήταν η εξέταση της μακροχρόνιας θνησιμότητας μετά από σοβαρή μορφή σήψης και ο εντοπισμός των παραγόντων που σχετίζονται με τη θνησιμότητα. Τα δεδομένα προήλθαν από βάση δεδομένων της Υπηρεσίας Υγείας των Βετεράνων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Department of Veterans’ Affairs Health Care systems). Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα ήταν στην πλειοψηφία τους άντρες (98.5%), άνω των 65 ετών και δεν είχαν αποβιώσει πριν τις 90 ημέρες και τα δεδομένα που συλλέχθηκαν ήταν δημογραφικά και κλινικά όπως ηλικία, φύλο, κατάχρηση αλκοόλ και φαρμακευτικές αγωγές. Για την στατιστική ανάλυση των παραπάνω δεδομένων αξιοποιήθηκε το Chi-squared test για τις κατηγορηματικές μεταβλητές και το Student-t test για τις συνεχείς καθώς και δύο Cox Proportional Hazard μοντέλα για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ πιθανών εκτιμητών όπως δημογραφικά χαρακτηριστικά και της θνησιμότητας. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως οι παράγοντες της ηλικίας, της χρήση μηχανικής αναπνοής και ασθενειών όπως ο καρκίνος ή η κίρρωση συσχετίζονται με τη θνησιμότητα στο διάστημα 90 έως 365 ημερών και της ηλικίας, της άνοιας και του διαβήτη με επιπλοκές συσχετίζονται με τη θνησιμότητα άνω των 365 ημερών. Ως συμπεράσματα, οι ερευνητές αναδεικνύουν την ηλικία ως μέσο πρόβλεψης της μακροχρόνιας θνησιμότητας και ενθαρρύνουν την στενή παρακολούθηση των ασθενών που επιβιώνουν την σοβαρή μορφή σήψης με στόχο τον εντοπισμό των χαρακτηριστικών των ατόμων που μπορούν να επηρεαστούν από τους επαγγελματίες υγείας ώστε να μπορέσουν να επιβιώνουν περισσότεροι ασθενείς (92).

Στην έρευνα “Age-dependent differences in the association between blood interleukin-6 levels and mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study”, οι επιστήμονες στόχευαν στη διερεύνηση της συσχέτισης της θνησιμότητας λόγω σήψης με τη ιντερλευκίνη σε ασθενείς διαφόρων ηλικιών. Συμμετείχαν 519 ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν σε ΜΕΘ του πανεπιστημιακού νοσοκομείου της πόλης Τσίμπα στην Ιαπωνία και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την ηλικίας τους: 247 άνηκαν στους ηλικιωμένους (άνω των 70 ετών) και 272 στους μη-ηλικιωμένους (κάτω των 70 και άνω των 16 ετών). Δεδομένα των ασθενών που συλλέχθηκαν αφορούσαν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο ο δείκτης BMI, χρόνια νεφρική πάθηση και τιμές των APACHE II και SOFA. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε μοντέλο παλινδρόμησης Cox για τη διερεύνηση της συσχέτισης της 28-ημερών θνησιμότητας με τα επίπεδα ιντερλευκίνης στο αίμα, το Perason’s Chi-squared test για τις κατηγορηματικές μεταβλητές και το Wilcoxon test για τις συνεχείς μεταβλητές. Επιπλέον, δημιούργησαν μικρότερες ομάδες οι οποίες χωρίζονταν με βάση την ηλικία (κάτω

των 50, 50-59, 60-69, 70-79 και άνω των 80), των οποίων τα επίπεδα ιντερλευκίνης συσχετίστηκαν με τη θνησιμότητα αντιστρόφως της ηλικίας. Με άλλα λόγια, για μεγαλύτερη ηλικία του ασθενούς, παρατηρήθηκε μικρότερη συσχέτιση και στην ομάδα των ηλικιωμένων δεν παρατηρήθηκε έντονη συσχέτιση. Εξαιτίας αυτών των αποτελεσμάτων, οι ερευνητές προτρέπουν την προσοχή κατά την ερμηνεία των επιπέδων της ιντερλευκίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με σήψη (93).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - Σύγκριση μεταξύ ηλικιακών ομάδων

5.1 Διαφορές σε ποσοστά θνητότητας

Η ηλικία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην πρόγνωση των ασθενών με σήψη, ιδιαίτερα όταν αυτή εξελίσσεται σε σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ. Διάφορες μελέτες καταδεικνύουν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά νοσοκομειακής και μακροπρόθεσμης θνητότητας μεταξύ ηλικιακών ομάδων <65 και ≥65 ετών, όπως είναι φανερό αναλύοντας τη σχετική βιβλιογραφία.

Στους νεότερους ασθενείς (<65 ετών), τα ποσοστά θνητότητας κυμαίνονται μεταξύ 15–25%, αναλόγως της βαρύτητας της νόσου, της έγκαιρης αναγνώρισης και της ταχύτητας της θεραπευτικής ανταπόκρισης (66). Αντίθετα, στους ασθενείς ≥65 ετών, η θνητότητα ανέρχεται σε 35–60%, με τους υπερήλικες (>80 ετών) να ξεπερνούν συχνά το 70%, ειδικά σε περιπτώσεις πολυοργανικής ανεπάρκειας, σύμφωνα με τη σχετική βιβλιογραφία (70). Η αυξημένη θνησιμότητα στους ηλικιωμένους σχετίζεται με πολυνοσηρότητα, ανοσολογική δυσλειτουργία (ανοσογήρανση), καθυστέρηση διάγνωσης λόγω άτυπων συμπτωμάτων, επιπλοκές από νοσοκομειακές λοιμώξεις και μειωμένη αντοχή σε επιθετικές θεραπείες (94, 95).

Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι, παρά την εφαρμογή των ίδιων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, οι ηλικιωμένοι συχνά δεν παρουσιάζουν την ίδια ανοσολογική απάντηση, ούτε την ίδια φυσιολογική αποκατάσταση μετά από ένα σηπτικό επεισόδιο (96). Επιπλέον, η θνητότητα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο παραμένει σημαντικά υψηλότερη στους ≥65, καθώς μεγάλο ποσοστό οδηγείται σε χρόνια εξάρτηση, ευπάθεια και επανεισαγωγές (69).

5.2 Διαφορές στη διάρκεια νοσηλείας

Η διάρκεια παραμονής στη Μ.Ε.Θ. και γενικότερα στο νοσοκομείο ποικίλλει μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Σε γενικές γραμμές, οι ηλικιωμένοι ασθενείς παραμένουν περισσότερο νοσηλεύόμενοι σε σύγκριση με τους νεότερους, γεγονός που συνδέεται τόσο με την πολυπλοκότητα της θεραπείας όσο και με την καθυστέρηση της ίασης. Οι νεότεροι ασθενείς που αναρρώνουν από σήψη χρειάζονται κατά μέσο όρο 5–8 ημέρες στη ΜΕΘ και άλλες 7–10 ημέρες σε κοινό θάλαμο, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υφίστανται επιπλοκές, όπως χειρουργικές παθήσεις, κακοήθειες, αναιμίες, δευτερεύουσες λοιμώξεις κ.α. (97).

Αντιθέτως, στους ≥65 ετών, η μέση παραμονή στη ΜΕΘ αγγίζει τις 10–14 ημέρες, ενώ η συνολική νοσηλεία μπορεί να διαρκέσει πάνω από 3 εβδομάδες (98). Η αυξημένη διάρκεια σχετίζεται με βραδύτερη αποκατάσταση οργάνων λειτουργιών, ανάγκη φυσικής αποκατάστασης μετά από κατακεκλιμένη θέση, επιπλοκές όπως κατακλίσεις, παραλήρημα, ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις (99), και δυσκολία μεταφοράς σε κέντρα αποκατάστασης ή οικιακή φροντίδα, λόγω μη ύπαρξης σχετικών δομών ή και συγγενικού περιβάλλοντος.

Επιπλέον, η παράταση της νοσηλείας επιβαρύνει το κόστος υγειονομικής περίθαλψης, τη ψυχολογία του ασθενούς και τον κίνδυνο για σύνδρομο που σχετίζονται με την ιατρική και τη νοσηλεία, όπως μυοπάθεια της ΜΕΘ (100).

Σε αντίθεση, οι νεότεροι ασθενείς έχουν γενικά καλύτερη φυσική εφεδρεία, γεγονός που τους επιτρέπει γρηγορότερη απεξάρτηση από αναπνευστική και αιμοδυναμική υποστήριξη, αλλά και πιο ομαλή αποκατάσταση. Βλέπουμε λοιπόν, πως υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις 2 ηλικιακές ομάδες, με σημαντικότερα το ποσοστό θνητότητας και το χρόνο νοσηλείας.

5.3 Ανάγκη μηχανικής υποστήριξης

Η ανάγκη για μηχανική υποστήριξη είναι κοινή και στις δύο ηλικιακές ομάδες σε σηπτικά επεισόδια, ωστόσο διαφέρει ο τύπος, η διάρκεια και η ανταπόκριση στη θεραπεία.

Μηχανική υποστήριξη αναπνοής

Η διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός εφαρμόζονται συνήθως όταν υπάρχει αναπνευστική ανεπάρκεια ή αν εμφανίζεται ARDS (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας). Στους νεότερους, η μέση διάρκεια μηχανικού αερισμού είναι 3–5 ημέρες, ενώ στους ηλικιωμένους ξεπερνά συχνά τις 7–10 ημέρες, κατά μέσο όρο (101). Ο παράγοντας ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ατελεκτασιών και πνευμονίας και καθυστερημένη απεξάρτηση λόγω μυϊκής αδυναμίας (102). Επιπλέον, στους ≥ 65 παρατηρείται μεγαλύτερη εξάρτηση από μακροχρόνια τραχειοστομία και αυξημένος κίνδυνος χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Έτσι, η παρατεταμένη διασωλήνωση, αυξάνει το χρόνο παραμονής στη Μ.Ε.Θ., με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τη συνολική κατάσταση του ασθενή.

Καρδιαγγειακή υποστήριξη

Η εξέταση της χορήγησης αγγειοδραστικών ουσιών (όπως νοραδρεναλίνη) είναι απαραίτητη σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν μειωμένη καρδιακή εφεδρεία, προδιάθεση για αρρυθμίες και αυξημένη ευπάθεια σε υποάρδευση οργάνων, με αποτέλεσμα την ανάγκη παρατεταμένης υποστήριξης. Επιπλέον πολλοί από αυτούς πάσχουν ήδη, πριν την σήψη, από καρδιολογικά προβλήματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή βλάβες των βαλβιδών της καρδιάς, γεγονός που αυξάνει περαιτέρω την ανάγκη χρήσης των συγκεκριμένων σκευασμάτων στην Μ.Ε.Θ., ή στο τμήμα (103). Αντίθετα, οι νεότεροι ανέχονται καλύτερα την αιμοδυναμική επιβάρυνση και αποκρίνονται ταχύτερα στη θεραπεία, πολλές φορές χωρίς δυσκολία.

Νεφρική υποστήριξη

Η οξεία νεφρική βλάβη (νεφρική ανεπάρκεια) αποτελεί συχνή επιπλοκή της σήψης και μπορεί να παρουσιαστεί και στις δύο ηλικιακές ομάδες. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό ανάγκης για αιμοκάθαρση, καθυστέρηση στην αποκατάσταση της νεφρικής

λειτουργίας και μεγαλύτερη πιθανότητα μόνιμης εξάρτησης από υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας και συχνή αιμοκάθαρση, μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Επιπροσθέτως, είναι συχνό φαινόμενο, η νεφρική έλλειψη να υπήρχε προ της σήψης, κάτι που δυσκολεύει το έργο της θεραπείας, καθώς μειώνονται και περιορίζονται οι θεραπευτικές επιλογές, ιδίως των αντιβιοτικών και της χορήγησης υγρών με μεγάλη ροή, που είναι αναγκαία στη σήψη (104).

5.4 Δεοντολογικά ζητήματα και απόφαση διακοπής θεραπείας

Η διαχείριση της σήψης στις ΜΕΘ δεν είναι μόνο ιατρική, αλλά και δεοντολογική πρόκληση, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για ασθενείς ≥ 65 ετών με βαριά υποκείμενα νοσήματα και μη ξεκάθαρη οδηγία από τον ίδιο τον ασθενή ή τον πληρεξούσιο συγγενή.

Διακοπή θεραπείας και πρόγνωση

Σε περιπτώσεις όπου η ανάκαμψη κρίνεται απίθανη ή η αναμενόμενη ποιότητα ζωής είναι πολύ χαμηλή, εγείρονται ερωτήματα όπως:

- Πρέπει να συνεχιστεί η μηχανική υποστήριξη; Και εάν ναι, για πόσο;
- Πότε είναι ηθικά αποδεκτό να αποσυνδεθεί ένας ασθενής ή να πάψει η υποστηρικτική θεραπεία του, με αποτέλεσμα τον άμεσο θάνατο;
- Τι ρόλο έχει η επιθυμία του ίδιου, εφόσον επικοινωνεί ή της οικογένειας;
- Σύμφωνα με μελέτες, η απόφαση για διακοπή ή μη έναρξη εντατικής θεραπείας λαμβάνεται συχνότερα στους ασθενείς >75 ετών, με βάση την πολυνοσηρότητα, την κακή πρόγνωση και την έλλειψη λειτουργικής ανεξαρτησίας. Ασθενείς που κρίνεται ότι δεν υπάρχει καμιά πιθανότητα να επανέλθουν είναι περισσότερο πιθανό να πάντων να υποστηρίζονται μερικώς ή και ολικώς, ιδίως σε κάποιες χώρες (59).

Παράλληλα, η διαθεσιμότητα πόρων και κλινών στις ΜΕΘ (π.χ. σε περιόδους πίεσης, όπως πανδημία COVID-19, εξάρσεις γρίπης κλπ) επηρεάζει την προτεραιοποίηση ασθενών, εγείροντας σοβαρά ηθικά και νομικά ζητήματα.

Επικοινωνία με οικογένεια

Η επικοινωνία με την οικογένεια αποτελεί κρίσιμο σημείο. Η συζήτηση για προηγμένες οδηγίες φροντίδας, θέληση του ασθενούς για αναζωογόνηση και το προσδόκιμο ποιότητας ζωής, είναι συχνά δύσκολη, αλλά απαραίτητη, ενώ το νομικό πλαίσιο σε πολλές χώρες είναι μερικές φορές, ασαφές (105). Είναι αναγκαίο οι θεράποντες να ενημερώνουν με σαφήνεια, ενσυναίσθηση και σεβασμό την οικογένεια ή το συγγενικό περιβάλλον αλλά και τον ίδιο τον ασθενή, εφόσον είναι σε θέση, ώστε οι αποφάσεις να είναι τεκμηριωμένες, ηθικές και σύμφωνες με την επιθυμία του ασθενούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – Συζήτηση

Η σήψη αποτελεί σημαντικότερο πρόβλημα δημόσιας υγείας και αποτελεί μια πολύ κοινή αιτία εισαγωγής και παρατεταμένης νοσηλείας στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Η παρούσα μελέτη ανέδειξε σημαντικές διαφορές στην κλινική εικόνα, την πορεία, τη θεραπευτική ανταπόκριση και την πρόγνωση μεταξύ των δύο βασικών ηλικιακών ομάδων, των ασθενών κάτω των 65 ετών και άνω των 65 ετών. Τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία και συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση της επίδρασης της ηλικίας στην έκβαση της σήψης.

Σήψη σε νεότερους έναντι ηλικιωμένων: διακριτές πορείες

Η ανάλυση κατέδειξε ότι οι νεότεροι ασθενείς (<65 ετών) εμφανίζουν γενικά χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας, μικρότερη (χρονικά) διάρκεια νοσηλείας και καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία που υπόκεινται. Αυτό οφείλεται στη βελτιωμένη οργανική και φυσική εφεδρεία που διαθέτουν, τη μικρότερη συνοσηρότητα και την αποτελεσματικότερη φλεγμονώδη και ανοσολογική απόκριση (106, 107).

Αντίθετα, στους ηλικιωμένους ασθενείς, η γήρανση και η φυσική κόπωση του ανοσοποιητικού συστήματος, η παρουσία χρόνιων νοσημάτων, και η μειωμένη αντοχή σε δυνατές θεραπείες επηρεάζουν δυσμενώς την πορεία της νόσου (108). Η σήψη σε αυτούς συνοδεύεται από πολυοργανική ανεπάρκεια, αδυναμία απεξάρτησης από τη μηχανική υποστήριξη και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως κατακλίσεις, παραλήρημα, ή νεφρική ανεπάρκεια (109).

Θνητότητα και μακροχρόνια πρόγνωση

Ένα από τα πλέον σημαντικά ευρήματα της εν λόγω έρευνας, αφορά τη θνητότητα καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά, τόσο ενδονοσοκομειακά όσο και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Οι παράγοντες που εξηγούν αυτό το φαινόμενο είναι πολυπαραγοντικοί όπως η αργή αποκατάσταση της ομοιόστασης, η προϋπάρχουσα ευπάθεια και η μειωμένη σωματική αντοχή (110).

Αντιθέτως, οι νεότεροι, ακόμη και σε περιπτώσεις σοβαρής σήψης, έχουν καλύτερη πρόγνωση, με μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους ανάνηψης και επιστροφής στην προηγούμενη λειτουργική κατάσταση (111). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι και οι ασθενείς που βγαίνουν από το νοσοκομείο, ακόμη και οι νεότερης ηλικίας συχνά βιώνουν μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως μετα-σηπτικό σύνδρομο, κόπωση και νευρογνωστική δυσλειτουργία, γεγονός που καταδεικνύει ότι η σήψη έχει μακροχρόνια επίδραση ανεξαρτήτως ηλικίας (112).

Διάρκεια νοσηλείας και επιβάρυνση των Μ.Ε.Θ.

Η ηλικία φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια νοσηλείας και το κόστος φροντίδας. Οι ηλικιωμένοι παραμένουν περισσότερο στη ΜΕΘ και απαιτούν συχνότερη και μεγαλύτερη χρονικά μηχανική υποστήριξη της αναπνοής τους (52). Αυτό δημιουργεί πίεση στα συστήματα υγείας και τις Μ.Ε.Θ., τόσο σε οικονομικό όσο και σε ηθικό επίπεδο, ειδικά όταν η πρόγνωση είναι δυσμενής, χωρίς προοπτική.

Παράλληλα, η αυξημένη διάρκεια νοσηλείας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συνδέεται με μεγαλύτερο αριθμό ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων (δευτερογενείς λοιμώξεις), περισσότερες επεμβατικές διαδικασίες, και τελικά αύξηση της συνολικής θνητότητας (113). Οι νεότεροι, από την άλλη, παρουσιάζουν ταχύτερη σταθεροποίηση, μικρότερη εξάρτηση από υποστηρικτικές θεραπείες και μικρότερο ποσοστό επιπλοκών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, που μειώνει τις πιθανότητες για αρνητική έκβαση.

Ηθικά διλήμματα και δεοντολογική προσέγγιση

Η σήψη στους υπερήλικες εγείρει και σημαντικά ηθικά ζητήματα, ιδίως όταν η θεραπεία θεωρείται μη ωφέλιμη από την οπτική ότι δεν προβλέπεται ίαση. Στην κλινική πράξη, η λήψη απόφασης για περιορισμό ή διακοπή υποστήριξης ζωτικών λειτουργιών είναι συχνότερη στους ασθενείς ≥ 75 ετών (114).

Η έννοια της ποιότητας ζωής μετά τη σήψη, η γνωστική επάρκεια του ασθενούς πριν την αρρώστια, και οι επιθυμίες της οικογένειας είναι στοιχεία που οφείλουν να λαμβάνονται υπόψη κατά τη λήψη αυτών των αποφάσεων. Τα advance directives (προηγμένες οδηγίες φροντίδας) διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο, αλλά δυστυχώς παραμένουν υποχρησιμοποιούμενα στη σύγχρονη κλινική πρακτική (115).

Οι θεράποντες καλούνται να ισορροπήσουν ανάμεσα στην ιατρική πρακτική, τη δεοντολογία, και τον σεβασμό στην αυτονομία του ασθενούς. Βεβαίως χρειάζεται περαιτέρω επέκταση του νομικού πλαισίου, έτσι ώστε όλοι να είναι όσο το δυνατόν πιο εξασφαλισμένοι, καθώς, είναι γνωστό, πως πολλές φορές, η οικογένεια ή το συγγενικό περιβάλλον δεν δύναται να αντιληφθεί πλήρως την κατάσταση της υγείας του ασθενή-συγγενή τους και τις ιατρικές επεξηγήσεις.

Περιορισμοί της μελέτης και μελλοντικές κατευθύνσεις

Αν και η σύγκριση των ηλικιακών ομάδων στη σήψη έχει αναδείξει καθαρές διαφορές, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί που πρέπει να επισημανθούν:

- Η ετερογένεια των πληθυσμών ανά μελέτη, δηλαδή οι διαφορές στις υποκείμενες παθήσεις και στα κριτήρια εισαγωγής.
- Η απουσία μακροχρόνιων follow-up δεδομένων, ιδίως για την ποιότητα ζωής μετά τη νοσηλεία

- Η δυσκολία στην εκτίμηση της βαρύτητας της σήψης με βάση μόνο την ηλικία ή τη συνοσυσρότητα

Θα ήταν χρήσιμο να υπάρξει διενέργεια προοπτικών πολυκεντρικών μελετών, με τυποποιημένα πρωτόκολλα θεραπείας και μακροχρόνια παρακολούθηση των επιζώντων, για καλύτερη κατανόηση της σχέσης ηλικίας και σήψης.

Παράλληλα, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη εξατομικευμένων εργαλείων πρόγνωσης, τα οποία θα λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο την ηλικία, αλλά και τη συνολική λειτουργική κατάσταση του ασθενή αλλά και τα υποκείμενα νοσήματα και διάφορους βιοδείκτες φλεγμονής και της ανοσολογικής κατάστασης (116). Η ηλικία, αν και σημαντικός παράγοντας από μόνη της, δεν μπορεί να αποτελεί αποκλειστικό κριτήριο πρόγνωσης ή θεραπευτικής απόφασης. Το θεραπευτικό πλάνο πρέπει να βασίζεται σε πολυπαραγοντική αξιολόγηση, με σεβασμό στην αξιοπρέπεια και αυτονομία του ασθενούς, χωρίς ηλικιακές διακρίσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία - μελέτη επιβεβαιώνει, μέσω της βιβλιογραφίας, ότι οι νεότεροι ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ με διάγνωση αυτή της σήψης εμφανίζουν σαφώς καλύτερη πρόγνωση και ταχύτερη λειτουργική αποκατάσταση συγκριτικά με τους ηλικιωμένους (65+). Η ηλικιακή ομάδα άνω των 65 ετών παρουσιάζει αυξημένη ευαλωτότητα, επιβαρυνμένη πορεία νόσου και μεγαλύτερη εξάρτηση από παρατεταμένη υποστήριξη στη Μ.Ε.Θ. και το νοσηλευτικό τμήμα. Η σήψη στους ηλικιωμένους συχνά συνοδεύεται από συννοσηρότητες, έκπτωση της φυσιολογικής εφεδρείας των συστημάτων του οργανισμού και αυξημένο κίνδυνο εισόδου στο τελικό στάδιο της ζωής τους.

Ωστόσο, τα ευρήματα από τη βιβλιογραφία αναδεικνύουν τη σημασία της πρώιμης ανίχνευσης και παρέμβασης στη σήψη. Η έγκαιρη αναγνώριση παραγόντων όπως η ευπάθεια, σε συνδυασμό με την εξατομικευμένη διαχείριση, μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την πρόγνωση ακόμη και στους ηλικιωμένους ασθενείς, σε μικρότερο ποσοστό, σαφώς. Η εφαρμογή ολοκληρωμένων, διεπιστημονικών πρωτοκόλλων φροντίδας, με τη συμβολή ιατρών, νοσηλευτών, φυσικοθεραπευτών, διατροφολόγων και κοινωνικών λειτουργών, συχνά αναδεικνύεται καθοριστική για την αποκατάσταση και τη διατήρηση της ποιότητας ζωής, μετά τη νοσηλεία.

Η μελέτη αυτή ενισχύει την ανάγκη για αναδιάρθρωση των μοντέλων φροντίδας στις ΜΕΘ, λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαίτερες ανάγκες της τρίτης ηλικίας αλλά και των νεότερων. Η στοχευμένη εκπαίδευση του υγειονομικού προσωπικού, η ενσωμάτωση εργαλείων αξιολόγησης της ευπάθειας στην καθημερινή κλινική πρακτική και η ενίσχυση της επικοινωνίας με τις οικογένειες και τις ομάδες υποστήριξης των ασθενών αποτελούν βασικά βήματα προς αυτήν την κατεύθυνση.

Τελικώς, η ηλικία από μόνη της δεν θα πρέπει να αποτελεί τον μοναδικό και καθοριστικό παράγοντα για την πρόγνωση της σήψης, αλλά να συνεκτιμάται στο ευρύτερο πλαίσιο της συνολικής κατάστασης υγείας, της λειτουργικής εφεδρείας και των διαθέσιμων υποστηρικτικών μηχανισμών. Μέσα από μια ολιστική, ανθρωποκεντρική προσέγγιση, ακόμη και οι πιο εύλωτοι ασθενείς μπορούν να έχουν μια ευκαιρία για καλή πορεία νόσου και ποιότητα ζωής μετά τη Μ.Ε.Θ., χωρίς αυτό να είναι δεδομένο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016 Feb;193(3):259–72.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and National Sepsis Incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
4. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical Care Medicine*. 2006 Jan;34(1):15–21.
5. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Critical Care*. 2009;13(2): R45.
6. Gul F, Arslantas MK, Cinel I, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation*. 2017 Jul 10;45(3):129–38.
7. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis.” *Intensive Care Medicine*. 2006 Oct 13;32(12):2077–7.
8. Vincent JL. Evolution of the Concept of Sepsis. *Antibiotics*. 2022 Nov 9;11(11):1581.
9. Srzić I. Sepsis definition: What’s new in the Treatment Guidelines. *Acta clinica croatica*. 2022 Jun;61(1).
10. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 29;369(9):840–51.
11. Pinto-Villalba RS, Balseca-Arellano D, Leon-Rojas JE. Septic shock in the prehospital setting: a scoping review. *Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation and Emergency Medicine*. 2024 Nov 14;32(1).
12. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2015 Apr 23;372(17):1629–38.
13. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The Evolution in Definition, Pathophysiology, and Management. *SAGE Open Medicine*. 2019;7(7).
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801.

15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1996 Jul;22(7):707–10.
16. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775.
17. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of Hypotension before Initiation of Effective Antimicrobial Therapy Is the Critical Determinant of Survival in Human Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2006 Jun;34(6):1589–96.
18. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(12):862–74.
19. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Annals of Intensive Care*. 2011 Jul 19;1(1).
20. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*. 2017 Jan 1;149(149):38–44.
21. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323.
22. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care*. 2008;12(6): R158.
23. Liu YC, Yao Y, Yu MM, Gao YL, Qi AL, Jiang TY, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2022 Jun 21;22(1).
24. Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2020 Jun 26;46(8):1536–51.
25. Van Den Berg M, Van Beuningen FE, Ter Maaten JC, Bouma HR. Hospital-related costs of sepsis around the world: A systematic review exploring the economic burden of sepsis. *Journal of Critical Care*. 2022 Oct; 71:154096.
26. Sepsis Burden in Europe's Largest Countries: Hospital-Acquired Cases and Late Diagnosis Impact. *ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2024.

27. Rica ASDL, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Annals of Translational Medicine*. 2016 Sep 1;4(17):325.
28. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 8;376(23):2223–34.
29. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 16;371(16):1496–506.
30. Baghdadi JD, Brook RH, Uslan DZ, Needleman J, Bell DS, Cunningham WE, et al. Association of a Care Bundle for Early Sepsis Management with Mortality Among Patients with Hospital-Onset or Community-Onset Sepsis. *JAMA Internal Medicine*. 2020 May 1;180(5):707.
31. Green A, Patel S, Crabtree P, Patel D, Hoke A, Orozco RJ, et al. The association of sepsis bundle compliance with mortality in patients with ICU-acquired sepsis: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2025 May 20;25(1).
32. Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2016 Jan 1;79(2):53.
33. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788–800.
34. Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*. 2021 Feb 15;37(2):279–301.
35. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3):304–77.
36. Sunden-Cullberg J, Nilsson A, Inghammar M. Sex-based differences in ED management of critically ill patients with sepsis: a nationwide cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2020 Jan 23;46(4):727–36.
37. Xu J, Tong L, Yao J, Guo Z, Lui KY, Hu X, et al. Association of Sex With Clinical Outcome in Critically Ill Sepsis Patients. *SHOCK*. 2019 Aug;52(2):146–51.
38. Antequera A, Lopez-Alcalde J, Stallings E, Muriel A, Borja Fernández Félix, Campo R del, et al. Sex as a prognostic factor for mortality in critically ill adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Sep 1;11(9): e048982–2.
39. Stattin K, Eriksson M, Frithiof R, Kawati R, Hultström M, Miklos Lipcsey. Physical activity is associated with a lower risk of contracting and dying in infection and sepsis: a Swedish population-based cohort study. *Critical Care*. 2024 Mar 24;28(1).

40. Stattin K, Eriksson M, Frithiof R, Kawati R, Crockett D, Hultström M, et al. Alcohol consumption has a J-shaped association with bacterial infection and death due to infection, a population-based cohort study. *Scientific Reports*. 2025 Mar 1;15(1).
41. Luo Y, Yang X, Wang Y. The causal relationship between smoking, alcohol consumption, and sepsis: A 2-sample mendelian randomized study. *Medicine*. 2025 Apr 11;104(15): e42102.
42. Lindström AC, Eriksson M, Mårtensson J, Oldner A, Larsson E. Nationwide case–control study of risk factors and outcomes for community-acquired sepsis. *Scientific Reports*. 2021 Jul 23;11(1).
43. Oliveira AM, Oliveira A, Vidal R, Gonçalves-Pereira J. Infectious Foci, Comorbidities and Its Influence on the Outcomes of Septic Critically Ill Patients. *Microorganisms*. 2024 Aug 18;12(8):1705.
44. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Critical Care Medicine*. 2006 Aug 16;34(10):2576–82.
45. Wasyluk W, Czop M, Wasyluk M, Janisz-Hezron J, Zwolak A. The obesity paradox in murine sepsis models: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2025;57(1):182–94.
46. Bai L, Huang J, Wang D, Zhu D, Zhao Q, Li T, et al. Association of body mass index with mortality of sepsis or septic shock: an updated meta-analysis. *Journal of Intensive Care*. 2023 Jul 3;11(1).
47. Gao L, Liu J Jin, Fan Q chao, Ling L Ting, Ding H bo. Association of obesity and mortality in sepsis patients: A meta-analysis from observational evidence. *Heliyon*. 2023 Aug 30;9(9): e19556.
48. Wang HE, Griffin R, Judd S, Shapiro NI, Safford MM. Obesity and risk of sepsis: A population-based cohort study. *Obesity*. 2013 Jul 5;21(12): E762–9.
49. Chen YS, Liao TY, Hsu TC, Hsu WT, Lee MTG, Lee CC. Temporal trend and survival impact of infection source among patients with sepsis: a nationwide study. *Critical Care and Resuscitation*. 2020 Jun 1;22(2):126–32.
50. Abe T, Ogura H, Kushimoto S, Shiraishi A, Sugiyama T, Deshpande GA, et al. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *Journal of Intensive Care*. 2019 May 3;7(1).
51. Kjastrup V, Hvass AM, Mackenhauer J, Fuursted K, Schønheyder HC, Kirkegaard H. Site of infection and mortality in patients with severe sepsis or septic shock. A cohort study of patients admitted to a Danish general intensive care unit. *Infectious Diseases*. 2016 Jul 8;48(10):726–31.

52. Girard TD, Ely EW. Delirium in the critically ill patient. *Handb Clin Neurol*. 2008; 90:39–56.
53. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends in Immunology*. 2009 Jul 1;30(7):325–333.
54. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Mar 21;2(3):431–9.
55. Flaatten H, de Lange DW, Artigas A, Bin D, Moreno R, Christensen S, et al. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. *Intensive Care Medicine*. 2017 Feb 25;43(9):1319–28
56. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine*. 2013;41(2):580–637.
57. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762–774.
58. Ferrer R. Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. *JAMA*. 2008 May 21;299(19):2294–2303.
59. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P, Baras M, Bulow HH, Hovilehto S, et al. End-of-Life Practices in European Intensive Care Units. *JAMA*. 2003 Aug 13;290(6):790.
60. Deutschman Clifford S, Tracey Kevin J. Sepsis: Current Dogma and New Perspectives. *Immunity*. 2014 Apr;40(4):463–75.
61. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344–53.
62. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003*. *Critical Care Medicine*. 2007 May;35(5):1244–50.
63. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and costs of sepsis in the United States—An analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Critical Care Medicine*. 2018 Dec;46(12):1889–97.
64. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host & Microbe*. 2020 Jun;27(6):992–1000.e3.
65. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2013 Dec 11;5(1):4–11.

66. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States. *Critical Care Medicine*. 2013 May;41(5):1167–74.
67. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, Kanaya A, Newman AB, Harris T, et al. Preinfection Systemic Inflammatory Markers and Risk of Hospitalization Due to Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005 Dec;172(11):1440–6.
68. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 8;376(23):2235–44.
69. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery from Sepsis. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):62.
70. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787.
71. World Health Organization. World report on ageing and health. World Health Organization. 2015.
72. Boumendil A, Aegerter P, Guidet B. Treatment Intensity and Outcome of Patients Aged 80 and Older in Intensive Care Units: A Multicenter Matched-Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005 Jan;53(1):88–93.
73. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Research Reviews*. 2011 Sep;10(4):430–9.
74. Salive ME. Multimorbidity in Older Adults. *Epidemiologic Reviews*. 2013 Jan 1;35(1):75–83.
75. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014 Sep 27;13(1):57–65.
76. Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Concealed sepsis in the elderly: the role of β -blockers and other confounding factors. *Clinical Interventions in Aging*. 2008;3(3):453–458.
77. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Edelman R, Sztein MB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends in Immunology*. 2009 Jul;30(7):351–9.
78. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care*. 2008;12(Suppl 3): S3.
79. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 29;369(9):840–51.

80. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3):304–77.
81. Ferrante LE, Pisani MA, Murphy TE, Gahbauer EA, Leo-Summers LS, Gill TM. Functional Trajectories Among Older Persons Before and After Critical Illness. *JAMA Internal Medicine*. 2015 Apr 1;175(4):523.
82. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2012 Feb;40(2):502–9.
83. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2011;(7):CD006211.
84. Wan Muhd Shukeri WF, Mat Nor MB, Md Ralib A. Sepsis and Its Impact on Outcomes in Elderly Patients Admitted to a Malaysian Intensive Care Unit. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2022 Jun 28;29(3):145–50.
85. Martin-Loeches I, Guia MC, Vallecoccia MS, Suarez D, Ibarz M, Irazabal M, et al. Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study. *Annals of Intensive Care*. 2019 Feb 4;9(1).
86. Palomba H, Corrêa TD, Silva E, Pardini A, Assuncao MSC de. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. *Einstein (São Paulo)*. 2015 Aug 21;13(3):357–63.
87. Xu C, Lv L, Hu W, Yu Z, Qian H, Chen F. Long-Term Outcomes in Older Patients with Sepsis in the ICU: A Retrospective Study. *Alternative therapies in health and medicine*. 2024 Feb;30(2):124–30.
88. Mehta A, Mohamed AS, James P. Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical Intensive Care Unit. *Lung India*. 2017;34(4):330.
89. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe Sepsis and its Impact on Outcome in Elderly and Very Elderly Patients Admitted in Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011 Mar 24;27(3):179–83.
90. Candemir B, İnci K, Aygencel G, Türkoğlu M. Sepsis and Septic Shock: Outcomes in Elderly and Very Elderly Critically Ill Patients. *Turkish Journal of Intensive Care*. 2019 Nov 12;20(1):9-16.
91. Arvaniti K, Dimopoulos G, Antonelli M, Blot K, Creagh-Brown B, Deschepper M, et al. Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022 Jul;60(1):106591.

92. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of Long-term Mortality After Severe Sepsis in the Elderly. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014 Apr;347(4):282–8.
93. Takashi Shimazui, Takehiko Oami, Shimada T, Tomita K, Nakada T. Age-dependent differences in the association between blood interleukin-6 levels and mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *Journal of Intensive Care*. 2025 Jan 13;13(1).
94. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2012 Jun;10(6):701–6.
95. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9868):774–5.
96. Ehlenbach WJ, Barnato AE, Curtis JR, Kreuter W, Koepsell TD, Deyo RA, et al. Epidemiologic Study of In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation in the Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 2;361(1):22–31.
97. Khouli H, Astua A, Dombrowski W, et al. Changes in attitudes regarding end-of-life care among critical care physicians. *Critical Care Medicine*. 2009;37(2):564–568.
98. Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, Alexander KP, Page RL, Hummel SL, et al. Older Adults in the Cardiac Intensive Care Unit: Factoring Geriatric Syndromes in the Management, Prognosis, and Process of Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2).
99. Ely EW. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1753.
100. De Jonghe B. Paresis Acquired in the Intensive Care UnitA Prospective Multicenter Study. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2859.
101. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(2):220–30.
102. Tobin MJ. Advances in Mechanical Ventilation. *New England Journal of Medicine*. 2001 Jun 28;344(26):1986–96.
103. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Medicine*. 2009 Feb 3;35(7):1225–33.
104. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Critical Care*. 2005;9(6): R700–9.
105. Curtis JR, White DB. Practical Guidance for Evidence-Based ICU Family Conferences. *Chest*. 2008 Oct;134(4):835–43.

106. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003 Apr 17;348(16):1546–54.
107. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 Nov 15;41(Supplement 7): S504–12.
108. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends in Immunology*. 2009 Jul 1;30(7):325–33.
109. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory Markers at Hospital Discharge Predict Subsequent Mortality after Pneumonia and Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008 Jun;177(11):1242–7.
110. Guidet B, Leblanc G, Simon T, Woimant M, Quenot JP, Ganansia O, et al. Effect of Systematic Intensive Care Unit Triage on Long-term Mortality Among Critically Ill Elderly Patients in France. *JAMA*. 2017 Oct 17;318(15):1450.
111. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Annals of Intensive Care*. 2015 Jun 20;5(1).
112. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. The Population Burden of Long-Term Survivorship after Severe Sepsis Among Older Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012 Jun 1;60(6):1070–7.
113. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, et al. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Critical Care*. 2013;17(2): R50.
114. Sprung CL, Artigas A, Kesecioglu J, Pezzi A, Wiis J, Pirracchio R, et al. The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units. Part II. *Critical Care Medicine*. 2012 Jan;40(1):132–8.
115. Curtis JR, Treece PD, Nielsen EL, Downey L, Shannon SE, Braungardt T, et al. Integrating Palliative and Critical Care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008 Aug;178(3):269–75.
116. De Biasio JC, Mittel AM, Mueller AL, Ferrante LE, Kim DH, Shaefi S. Frailty in Critical Care Medicine. *Anesthesia & Analgesia*. 2020 Jun;130(6):1462–73.