



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI



ANUL 2025

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

INFLUENȚA DISFUNCȚIILOR DE ORGAN ASUPRA UTILITĂȚII
PRESEPSINEI CA INDICATOR AL SEPSISULUI
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. NEGREANU LUCIAN

Student-doctorand:
GHENU MARIA IULIANA

ANUL 2025

Cuprins

1. Problema fundamentală	2
2. Ipoteza, obiective și metodologia de cercetare	4
3. Sinteza capitolelor	6
5. Concluzii și contribuții personale	14
Bibliografie selectivă.....	15

1. Problema fundamentală

Pe de o parte sepsisul reprezintă o cauză majoră de mortalitate reprezentând 20% din toate decesele globale astfel încât este esențială recunoașterea promptă și administrarea terapiei specifice, antibioterapia (1). Pe de altă parte abuzul de antibiotice duce la creșterea rezistenței bacteriene cu restrângerea tot mai mult a claselor de antibiotice la care tulpinile bacteriile sunt sensibile, într-un final cauzând infecții greu tratabile și care duc la decesul pacienților.(2)

Sepsisul este o condiție critică ce rezultă din activarea excesivă a sistemului imun ca răspuns la o infecție.(3). Presepsina reprezintă un biomarker al sepsisului și are rolul de receptor pentru complexe lipopolizaharide-proteină transportoare de lipopolizaharide.(4) LPS (cunoscute ca și endotoxine) reprezintă componente ale membranei bacteriilor gram-negative, care se leagă de CD14 și inițiază un răspuns inflamator sistemic.(4,5) CD14 este un receptor glicoproteic și se găsește sub două forme: mCD14 – legat de membrana celulară și sCD14 – solubil.(4,6). Primul, mCD14 este atașat de membrana monocitelor, macrofagelor și a neutrofilelor prin intermediul unei structuri de glicofosfatidilinozitol (GPI). LPS se leagă de mCD14 și duc la activarea TLR4 apoi activarea unor protein kinaze, (ex: protein kinază activată de mitogen și tirozin kinaze), ducând la producerea de citokine.(4) sCD14 din plasmă poate avea două origini: prin clivarea structurii GPI de pe membrana monocitelor, macrofagelor și a neutrofilelor (sCD14 α) sau prin secreția de către aceleași celule (sCD14 β). (6) Aceste forme solubile se pot lega de LPS și formează complexe care duc la activare celulară prin intermediul TLR4,(6,7) având ca rezultat un răspuns imun atât în celulele CD14 negative (celule endoteliale sau epiteliale) cât și în celulele CD14 pozitive.(4) Diverse proteaze clivează porțiune N-terminală a sCD14 rezultând un fragment cu dimensiunea de 13 kilodaltoni, numită presepsină și care este strâns corelată cu infecția bacteriană.(4,8) (Fig. 1.1.)

Numeroase studii au arătat că sepsisul duce la multiple evenimente precum activarea căilor biologice, stimularea sau inhibarea diferitelor enzime și sisteme de transport, disfuncții de organ, inclusiv ale ficatului și rinichilor, soldându-se cu niveluri mai mari atât de bilirubină conjugată (și enzime de colestază), creatinină cât și de presepsină. Stabilirea relației dintre parametrii bilio-hepatici, funcția renală, reflectată de creatinină și starea infecțioasă având ca marker presepsina, este importantă atât pentru diagnosticul corect de sepsis dar și pentru prognostic. Studii din literatura de specialitate au demonstrat nu numai asocierea dintre sepsis și

colestază, dar și rolul colestazei ca factor de prognostic pentru mortalitatea indusă de sepsis.(9–11). Presepsina permite diferențierea între sepsis și sindromul de răspuns inflamator sistemic neinfecțios, dar acest lucru poate fi dificil atunci când este asociată insuficiența renală.(12) Nivelul presepsinei crește cu gradul insuficienței renale (presepsina fiind metabolizată în tubul contor proximal), fără a semnifica sepsis.(13) (Fig 1.1.)

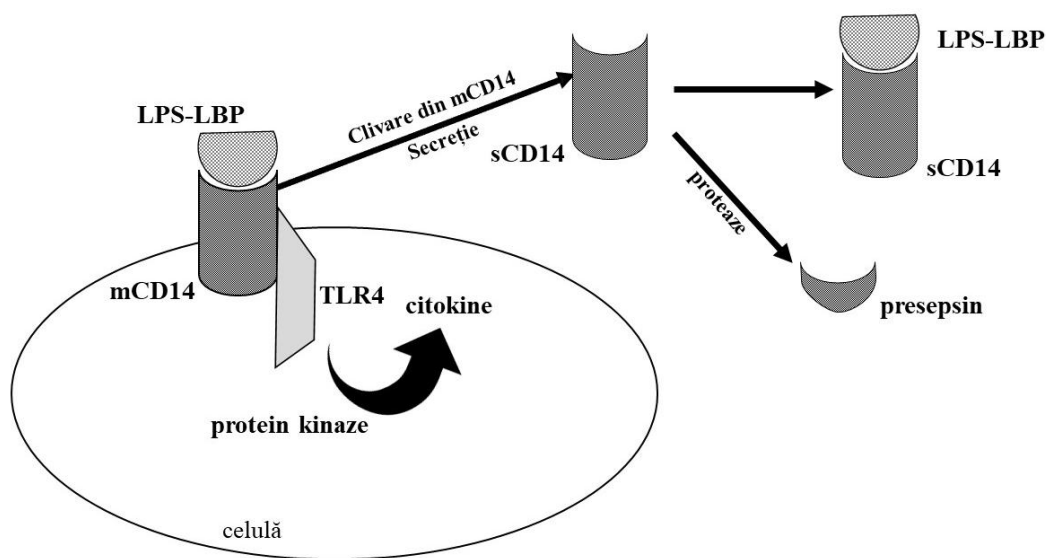


Fig. 1.1. Efectul LPS și generarea presepsinei. Lipopolizaharidele bacteriene se leagă de mCD14 și activează TLR4 rezultând sinteza de protein-kinaze și citokine. SCD14 din plasmă provine fie din clivarea mCD14, fie este secretat de diferite celule. Legarea sCD14 de lipopolizaharide generează un complex care activează diferite celule, declanșând răspuns imun. Scindarea sCD14 de către proteaze produce presepsină. LBP = lipopolysaccharides binding protein, LPS = lipopolysaccharides, mCD14 = membrane-bound CD14, sCD14 = soluble CD14, TLR 4 = Toll like receptor 4.

2. Ipoteza, obiective și metodologia de cercetare

Prezentul studiu își propune să determine, în primul rând , dacă alterarea parametrilor legați de colestază observată în stările septice este cauzată în primul rând de infecția în sine sau de inflamația pe care o declanșează. Ipoteza noastră de lucru este că infecția, care este reflectată de nivelurile de presepsină, este principalul determinant al creșterii parametrilor biliari în sepsis. Recunoașterea acestei relații puternice colestază intrasepsis poate ajuta la evitarea procedurilor imagistice inutile, în special la pacienții în stare critică, permițând medicilor să-și concentreze eforturile pe tratarea procesului infecțios de bază. Alte două obiective constau în evaluarea impactului stării septice asupra funcției hepato-biliare și evaluarea corelației dintre markerii hepato-biliari (mai ales cei de colestază) cu diverși parametri în contextul sepsisului.

Un al doilea scop al lucrării a fost evaluarea impactul disfuncției renale asupra nivelului de presepsină cu stabilirea unor praguri ale presepsinei în funcție nivelul creatininei serice cu scopul de a evita supradiagnosticul infecției bacteriene, prescrierea abuzivă antibioticelor și riscul de rezistență bacteriană.

Ambele studii au fost retrospective și au inclus pacienții internați în regim de urgență în secțiile de Medicină Internă I și Nefrologie a Spitalului Universitar de Urgență București, indiferent de vârstă sau diagnostic, cărora li s-a determinat nivelul de presepsină la camera de gardă înainte de internare. Analiza statistică a inclus statistici descriptive și inferențiale. Calculele statistice au fost efectuate folosind în primul rând limbajul și mediul de programare R pentru calcul statistic și grafică (versiunea 4.2.3.) și Microsoft Excel.

În prima parte a lucrării s-a demonstrat că parametrii legați de colestază sunt asociați cu presepsină, cu o probabilitate mai mare decât cu variabile hemodinamice, inflamatorii sau legate de coagulare în stare septică. Presepsina a apărut ca cea mai probabilă variabilă corelată cu toți markerii de colestază: fosfatază alcalină ($p = 7 \times 10^{-8}$), gamma-glutamil transferaza ($p = 5 \times 10^{-10}$) și bilirubina conjugată ($p = 4 \times 10^{-15}$). Numărul de trombocite, proteina C reactivă, vârsta, creatinina, ureea, lactatul și tensiunea arterială au fost asociate doar cu unul sau doi dintre acești markeri.(14)

În cea de-a doua parte a lucrării s-a evidențiat că nivelul presepsinei este cu atât mai mare cu cât este mai severă disfuncția renală, iar pragurile obținute pentru presepsină sunt 600, 1000

și 1300 pg/mL la pacienții cu creatinină serică $\leq 1,5$ mg/dl, între 1,5 și 2 mg/dl și, respectiv, între 2 și 4 mg/dl. La pacienții cu creatinină serică la prezentare > 4 mg/dL, presepsina nu reprezintă un marker de încredere pentru sepsis și nu ar trebui folosită ca argument pentru această afecțiune.

(15)

3. Sinteza capitolului

Partea generală este împărțită în două capitole. Primul capitol abordează fiziopatologia colestazei induse de sepsis. Colestaza apare până la 40% din pacienții critici, sepsisul fiind una din multiplele cauze. (16) Disfuncția hepatică asociată sepsisului include: hepatita hipoxică, colestază indusă de sepsis, și scăderea sintezei proteice generând coagulopatie. (17) Colestaza indusă de sepsis rezultă din: afectarea preluării și transportului acizilor biliari și a bilirubinei secundar hipoxiei și hipoperfuziei, dar și din efectul dăunător al endotoxinelor și citokinelor inflamatorii asupra expresiei genice ale proteinelor implicate în transportul acizilor biliari și bilirubinei, asupra arhitecturii citoscheletului din jurul ductelor biliare și asupra joncțiunilor strânse dintre hepatocite. (18). Numeroase studii au arătat că sepsisul indus de LPS poate duce la colestază prin multiple mecanisme: 1. interferarea cu: a. activitatea pompelor membranare (Fig. 3.1), b. aquaporinele, c. receptorii nucleari implicați în răspunsurile inflamatorii (Fig. 3.2.); 2. activarea căilor de semnalizare LPS/TLR4 și PI3K; 3. generarea unei stări proinflamatoare. Pe această temă s-a realizat un review care a inclus articolele relevante referitoare la fiziopatologia disfuncției hepatice asociate sepsisului. (19)

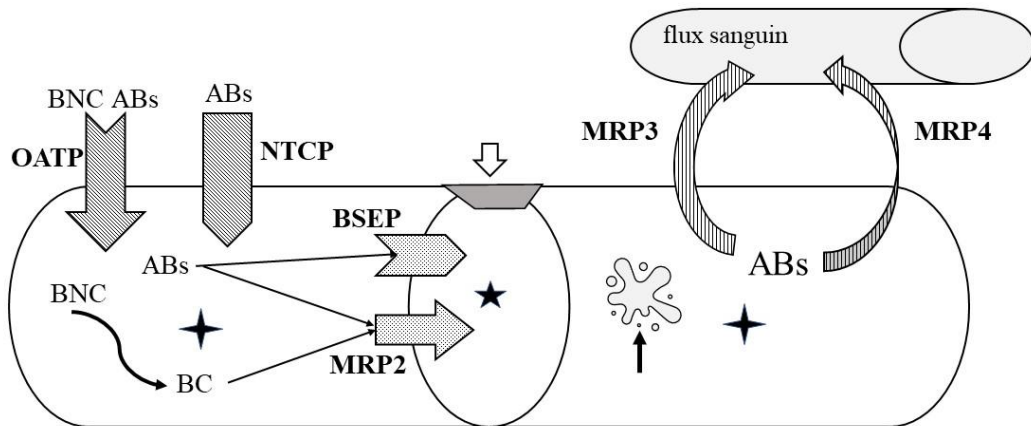


Fig. 3.1 Principalele proteine de transport hepatocelulare și structuri afectate în sepsis. Sepsisul duce la afectarea: (i) arhitecturii citoscheletale (săgeată neagră) în hepatocite (stea cu 4 vârfuri) captușind canaliculele biliare (stea cu 5 vârfuri), (ii) joncțiunilor strânse (săgeată deschisă) între hepatocite și (iii) funcției proteinelor transportoare în membrana celulelor hepatice: polipeptida cotransportoare de taurocolat de sodiu (NTCP) (care transportă acizii biliari din plasmă în hepatocite), polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) (care transportă

transportă acizii biliari conjugați și neconjugați și bilirubina neconjugată în hepatocite), pompa de export de săruri biliare (BSEP) (care transportă sărurile biliare în căile biliare), proteina de rezistență la multidrog (MRP) 2 (care transportă acizii biliari conjugați și bilirubina conjugată din hepatocite în ductele biliare). MRP 3 și MRP 4 mediază expulzarea acizilor biliari din hepatocite în fluxul sanguin, acționând ca un mecanism de protecție activat în condiții de colestază. ABs = acizi biliari; BC = bilirubina conjugată; BNC = bilirubină neconjugată.

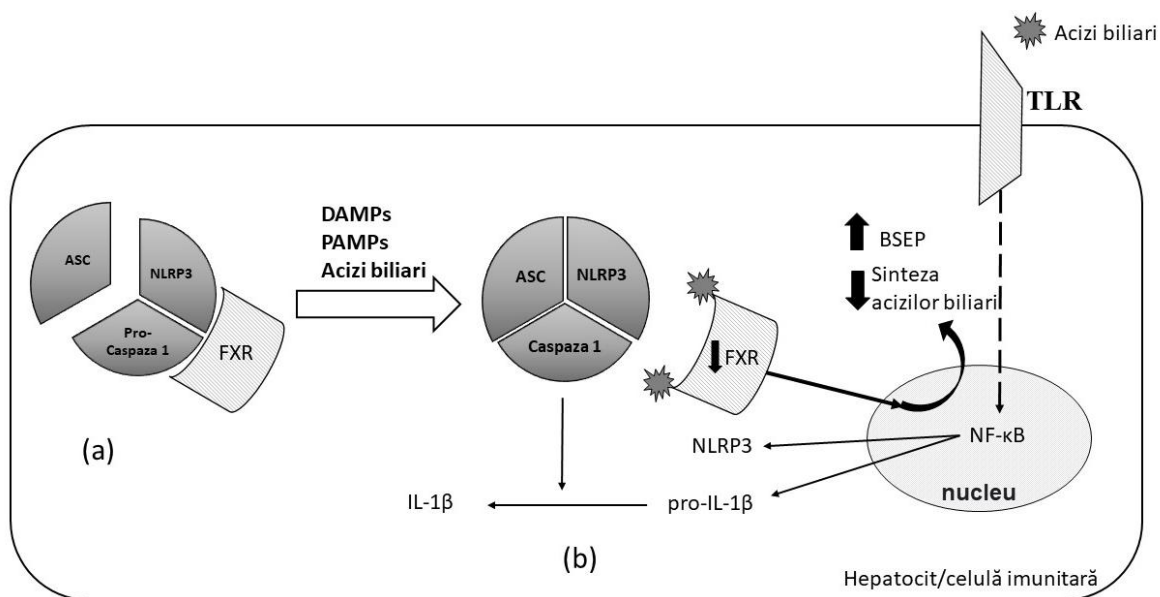


Fig. 3.2. O scurtă reprezentare a rolului FXR în colestaza indusă de sepsis. (a): inflamazomul NLRP3 constă din proteine intracelulare NLRP3, ASC și pro-caspaza 1. FXR, un receptor nuclear, blochează ansamblarea mitocondrială a inflamazomului NLRP3 prin interferarea cu NLRP3 și pro-caspaza 1. (b): Nivel ridicat de acizi biliari în sânge conduce la: 1. activarea căii TLR-NFκB urmată de sinteza NLRP3 și pro-IL-1β; 2. Scăderea FXR promovând ansamblarea inflamazomului NLRP3 cu activarea consecutivă a caspazei-1 care generează IL-1β din pro-IL-1β. Activarea FXR de către acizii biliari deprimă sinteza acizilor biliari și induce expresia BSEP. ASC: Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD, BSEP: bile salt export pump, DAMPs: danger-associated molecular patterns, FXR: farnesoid X receptor, IL: Interleukin, Leucine-Rich-containing family, Pyrin domain-containing-3, NLRP3: Nucleotide-binding domain, PAMPs: pathogen-associated molecular patterns, TLR-NF-κB: Toll-like receptor- nuclear factor-kappa B.

Al doilea capitol a cuprins date referitoare la influența disfuncției renale asupra nivelului de presepsină. Metabolizarea presepsinei de către celulele tubulare proximale explică creșterea presepsinei odată cu scăderea funcției renale. (13) Presepsina este marker specific pentru infecția

bacteriană dar, din păcate, cu cât nivelul funcției renale este mai scăzut, cu atât crește nivelul normal al presepsinei, prin urmare valorile de referință ale presepsinei la pacienții cu funcție renală normală nu sunt aplicabile și la cei cu disfuncție renală.(20)

Partea de contribuții personale a fost împărțită tot în două capitole după temele abordate în partea generală. Primul studiu a fost efectuat pe 396 de pacienți (după aplicarea criteriilor de excludere). Pacienții au fost împărțiți în două grupuri în funcție de nivelul bilirubinei conjugate: nivel normal (≤ 0.3 mg/dl) cuprinzând 253 pacienți (64%) și crescut (>0.3 mg/dl) însemnând un număr de 143 pacienți (36%). S-au realizat comparații ale parametrilor relevanți demografici, biologici și clinici (variabile numerice și categoricale) pentru pacienții cu bilirubină conjugată normală ($n = 253$) față de cei cu bilirubină conjugată crescută ($n = 143$). Cele mai importante rezultate au fost: la aplicarea testului Mann-Whitney, grupul cu bilirubina conjugată crescută față de cel cu bilirubină conjugată normală s-a corelat semnificativ statistic cu o valoare mai mare a presepsinei ($p=6 \times 10^{-7}$), un punctaj mai mare al scorului SOFA ($p=4 \times 10^{-4}$), și al SOFA-CV ($p=4 \times 10^{-4}$), un nivel mai mare al lactatului seric ($p=5 \times 10^{-5}$) și valori mai mari ale ALT ($p=8 \times 10^{-7}$) și ale AST ($p=2 \times 10^{-10}$). (Tabel 3.1.)

Tabel 3.1. Comparația parametrilor numerici între cele două grupuri: cu bilirubină conjugată normală ($n=253$) sau crescută ($n=143$) și aplicarea testului Mann-Whitney pentru calcularea parametrilor U și p. Ținând cont că au fost realizate 20 de comparații, conform corecției Bonferroni, pragul pentru valoarea p a fost setată la 0.0025 (0.05/20). Au fost reprezentate doar rezultatele semnificative statistic [q1-q3] = [quartila 1-quartila 3], ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, SOFA_CV = parametru din scorul SOFA care reflectă starea hemodinamică („Presiunea arterială medie sau necesitatea administrării de agenți vasoactivi)

Parametrul numeric	Mediana [q1-q3] BilConj crescută	Mediana [q1-q3] BilConj normală	Valoarea testului (U)	Pragul de semnificație (p)
Presepsina (pg/ml)	1340 [618.5-3220.5]	789 [318-1700]	12633.5	6×10^{-7}
Scorul SOFA	5 [2-8]	4 [2-6]	14210	4×10^{-4}
Scorul SOFA-CV	0 [0-2]	0 [0-0]	15112	4×10^{-4}
Lactatul seric (mmol/L)	2.18 [1.21-4.01]	1.27 [0.8-2.23]	6794.5	5×10^{-5}
ALT (U/L)	41 [25-78.5]	28 [17-45]	12695	8×10^{-7}
AST (U/L)	49 [28-102]	28 [20-43]	11134	2×10^{-10}

S-au realizat apoi comparații ale parametrilor categorici între grupul de pacienți cu bilirubină conjugată crescută și bilirubină conjugată normală. Dintre toate comparațiile realizate, singura care s-a menținut cu semnificație statistică a fost pentru sexul masculin, care a sugerat că bărbații sunt mai predispuși la creșterea bilirubinei conjugate decât femeile.

S-au realizat comparații între parametrii funcției hepato-biliare (ALT, AST, bilirubina totală, conjugată, GGT și fosfataza alcalină) și parametrii categorici / numerici. Testul Mann Whitney a arătat că: pentru toți parametrii categorici (cu excepția infecției urinare) asocierea cu bilirubina conjugată a fost mai semnificativă statistic decât cu bilirubina totală, nivelul bilirubinei conjugate și totale a fost semnificativ statistic (dar nu și clinic) mai mare la sexul masculin și la pacienții cu infecție cutanată și urinară, pacienții decedați au avut un nivel mai ridicat al bilirubinei conjugate (dar nu și al bilirubinei totale) și al AST. După aplicarea corecției Bonferroni, singura comparație care s-a menținut semnificativ statistică a fost între bilirubina conjugată și infecția cutanată.

Regresia simplă (prin metoda Spearman) a demonstrat multiple asocieri dintre parametrii hepato-biliari și alți parametri numerici. S-a remarcat o corelație directă, foarte semnificativă statistic, dar de intensitate mică spre ușoară între presepsină și fosfataza alcalină, GGT, ALT, AST, bilirubina conjugată, bilirubina totală. (Tabel 3.2.)

Tabel 3.2. Corelația dintre parametrii hepato-biliari (considerați parametrii dependenți) și alți parametri numerici (independenți) utilizând regresia simplă. Ținând cont de probabilitatea unei relații neliniare dintre parametrii numerici, s-a utilizat metoda Spearman pentru efectuarea calculelor. Conform corecției Bonferroni, valoarea lui p a fost coborâtă la 0.0005 (0.05/96, au fost realizate 96 de comparații). Au fost păstrate în tabel doar corelațiile care au îndeplinit acest prag. ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, BilConj = bilirubină conjugată, BilTot = bilirubina totală, FosfAlc = fosfataza alcalină, GCS = scala de comă Glasgow, GGT = gamma-glutamil transferază, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, SOFA_CV = parametru din scorul SOFA care reflectă starea hemodinamică („Presiunea arterială medie sau necesitatea administrării de agenți vasoactivi)

Parametru dependent ~ Parametru independent	Coefficientul de corelație	pragul de semnificație (p)
FosfAlc ~ Presepsina	0.41	1.70×10^{-11}
ALT ~ Presepsina	0.22	7.70×10^{-6}
AST ~ Presepsina	0.34	3.90×10^{-12}
AST ~ SOFA	0.28	2.30×10^{-8}

AST ~ Lactatul seric	0.29	4.30×10^{-7}
AST ~ Ureea	0.21	3.50×10^{-5}
AST ~ Creatinina	0.18	0.00035
AST ~ GCS la prezentare	-0.18	0.00043
BilConj ~ Presepsina	0.33	3.00×10^{-11}
BilConj ~ SOFA_CV	0.22	9.30×10^{-6}
BilConj ~ SOFA	0.21	2.20×10^{-5}
BilConj ~ Lactatul seric	0.22	0.00017
BilConj ~ Ureea	0.18	0.00035
BilTot ~ Trombocite	-0.22	9.60×10^{-6}
BilTot ~ Presepsina	0.19	0.00014
BilTot ~ pH arterial	0.2	0.00018
BilTot ~ Lactatul seric	0.21	0.00041
GGT ~ Presepsina	0.34	2.70×10^{-8}
GGT ~ Vârsta	-0.24	0.00014

Ulterior s-a efectuat analiză multivariată pentru a determina factorii asociați în mod independent cu parametrii legați de colestază în contextul sepsisului, ceea ce ar putea sugera posibile explicații pentru afectarea tractului biliar indusă de infecția sistemică. Analiza multivariată a arătat presepsina ca fiind parametrul cu cea mai mare probabilitate de a fi asociat cu toți parametrii legați de colestază și singurul corelat cu toți acești parametri. (Tabel 3.3.)

Tabel 3.3. Analiză multivariată. În a doua coloană sunt factorii asociați în mod independent cu parametrii hepato-biliari din prima coloană (FosfAlc, GGT, BilConj, AST și ALT). A treia coloană conține estimatul, care este variația medie a log odds a variabilei dependente corespunzând unei variații de o unitate a fiecărei variabile independente. Pentru fiecare parametru din primele două coloane (cu excepția SOFA_CV, numărul de trombocite și vârsta), denumirea parametrului trebuie înțeleasă ca nivelul seric al parametrului respectiv. Int. încr. 95% = intervalul de încredere 95%; ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, BilConj = bilirubină conjugată, CRP = proteina C reactivă, FosfAlc = fosfataza alcalină, GGT = gamma-glutamil transferază, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, SOFA_CV = parametru din scorul SOFA care reflectă starea hemodinamică („Presiunea arterială medie sau necesitatea administrării de agenți vasoactivi

Variabila dependentă	Variabila independentă	Estimat	95% Int. Încr.	statistica t	valoarea lui p
FosfAlc	Presepsina	0.019	[0.012, 0.024]	5.649	7×10^{-8}
	Creatinina	-7.58	[-12.98, -2.18]	-2.752	0.007
	CRP	1.34	[0.2, 2.48]	2.300	0.02

ALT	Lactat	8.97	[4.65, 13.28]	4.074	6×10^{-5}
	Presepsina	0.0095	[0.0048, 0.014]	3.957	1×10^{-4}
AST	Lactat	13.6	[6.26, 20.93]	3.631	0.0003
	Presepsina	0.013	[0.0055, 0.021]	3.331	0.001
	SOFA CV	26.95	[6.28, 47.61]	2.555	0.01
BilConj	Presepsina	0.00011	[0.000080, 0.00013]	8.185	4×10^{-15}
	Creatinina	-0.077	[-0.11, -0.044]	-4.665	4×10^{-6}
	Ureea	0.0014	[0.00040, 0.0024]	2.767	0.006
	Trombocite	0.00043	[-0.00082, -0.000032]	-2.117	0.035
GGT	Presepsin	0.019	[0.013, 0.024]	6.480	5×10^{-10}
	Vârsta	-1.76	[-2.90, -0.61]	-3.004	0.003

Al doilea studiu a fost efectuat pe 510 pacienți (după aplicarea criteriilor de excludere) și a demonstrat că există o relație exponențială între presepsină și creatinina serică. (Fig. 3.3.)

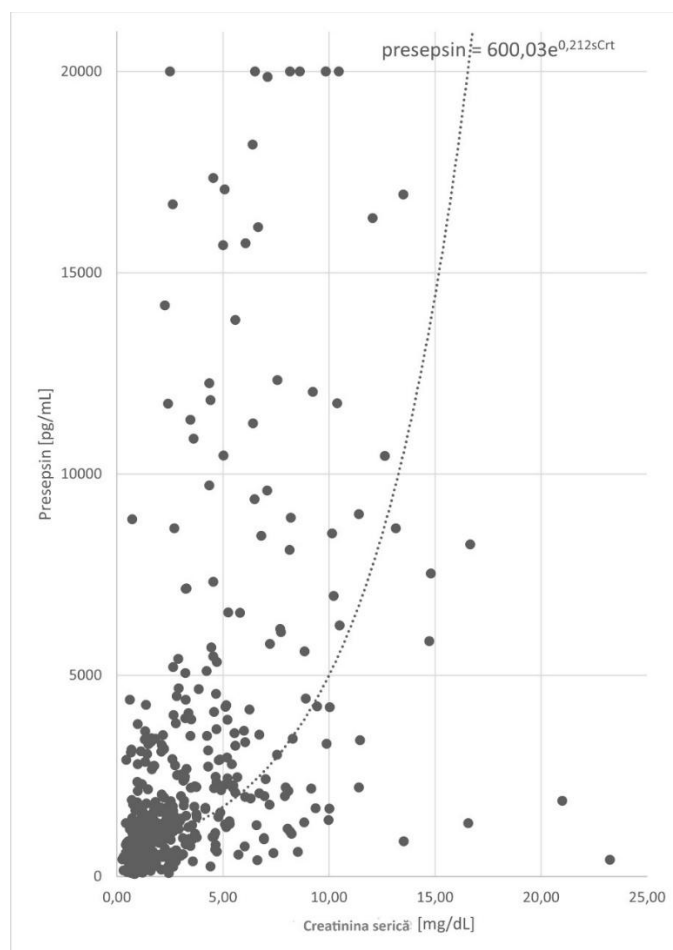


Fig. 3.3 Relația exponențială dintre presepsină și creatinina serică la prezentare.

Au fost luați în considerare și alți factori care pot influența relația dintre nivelul presepsinei și funcția rinichilor: sexul, vârsta și evoluția pacientului. Sexul nu a influențat nivelul de presepsină. A existat o corelație semnificativă statistic între vârstă și presepsină, dar una negativă, deși slabă. Nu a existat o corelație între vârstă și creatinina serică, probabil pentru că la majoritatea pacienților cu disfuncție renală, dacă era prezentă, a fost în principal sau exclusiv acută. Ținând cont de suma sensibilității și specificității, produsul sensibilității și specificității, indexul Youden s-au determinat pragurile optime ale presepsinei raportate la nivelul disfuncției renale. (Tabel 3.4. și Tabel 3.5.)

Tabel 3.4. Pragurile pentru presepsină (în pg/mL) pe curbele ROC corespunzătoare celor 4 grade de severitate a disfuncției renale (KD) [evaluată prin intermediul creatininei serice (sCr_t)] calculate prin diferite metode: suma sensibilității și specificității (sum_sens_spec), produsul sensibilității și specificității (prod_sens_spec), indicele Youden. Pragurile optime sunt evidențiate prin culoarea galbenă. Din motive explicate în lucrare, pentru pacienții cu KD_3 sunt enumerate alte câteva praguri (pe lângă cel optim) pentru prod_sens_spec. AUC = aria de sub curbă.

sCr _t [mg/dL]	Metoda	Prag	acuratețe	sensibilitate	specificitate	AUC
≤1.5 (KD_1)	sum_sens_spec	982	0.77	0.53	0.91	0.78
	prod_sens_spec	700	0.73	0.64	0.78	0.78
	Indexul Youden	982	0.77	0.53	0.91	0.78
>1.5 and ≤2 (KD_2)	sum_sens_spec	588	0.72	1	0.53	0.78
	prod_sens_spec	1125	0.76	0.68	0.81	0.78
	Indexul Youden	588	0.72	1	0.53	0.78
>2 and ≤4 (KD_3)	sum_sens_spec	1065	0.79	0.82	0.7	0.82
	prod_sens_spec	1065	0.79	0.82	0.7	0.82
	prod_sens_spec	1200	0.75	0.76	0.73	0.82
	prod_sens_spec	1300	0.72	0.71	0.73	0.82
	prod_sens_spec	1400	0.69	0.67	0.73	0.82

	prod_sens_spec	1500	0.68	0.64	0.8	0.82
	prod_sens_spec	1600	0.66	0.61	0.8	0.82
	Indexul Youden	1065	0.79	0.82	0.7	0.82
>4 (KD_4)	sum_sens_spec	2260	0.61	0.7	0.47	0.59
	prod_sens_spec	2260	0.61	0.7	0.47	0.59
	Indexul Youden	2260	0.61	0.7	0.47	0.59

Tabel 3.5. Praguri de presepsină (în pg/mL) pentru cele 4 grade de severitate ale disfuncției renale evaluate prin intermediul creatininei serice. sCrt = creatinina serică, KD = disfuncție renală

sCrt [mg/dL] (gradul KD)	Normal	Ușor crescut	Crescut	Mult crescut
≤1.5 (KD_1)	≤300	300–500	500–1000	>1000
>1.5 și ≤2 (KD_2)	≤500	500–950	950–1400	>1400
>2 și ≤4 (KD_3)	≤950	950–1600	1600–3000	>3000
>4 (KD_4)	≤1800	1800–3500	3500–8000	>8000

Cele mai bune praguri pentru presepsină au fost stabilite la 600, 1000 și 1300 pg/mL pentru pacienții cu sCrt ≤1,5 mg/dL, între 1,5 și 2 mg/dL și, respectiv, între 2 și 4 mg/dL. Din păcate, la pacienții cu sCrt la prezentare >4 mg/dL, presepsina nu este un marker de încredere pentru sepsis și nu ar trebui folosită ca argument pentru infecție.

5. Concluzii și contribuții personale

Din căutările efectuate în literatura de specialitate, aceasta a fost prima încercare de a efectua analiză multivariată pentru a determina factorii asociați în mod independent cu parametri legați de colestază în contextul sepsisului, ceea ce ar putea sugera posibile explicații pentru afectarea tractului biliar indusă de infecția sistemică. Parametrii legați de colestază sunt asociați cu presepsina, cu o probabilitate mai mare decât cu variabile hemodinamice, inflamatorii sau legate de coagulare în stare septică. Presepsina a apărut ca cea mai probabilă variabilă corelată cu toți markerii de colestază: fosfatază alcalină ($p = 7 \times 10^{-8}$), gamma-glutamil transferaza ($p = 5 \times 10^{-10}$) și bilirubina conjugată ($p = 4 \times 10^{-15}$).

Din cunoștințele noastre, acesta a fost primul studiu în care se încearcă stabilirea pragurilor pentru presepsină adaptate la diferitele grade de disfuncție renală. Cu cât este mai mare severitatea disfuncției renale, așa cum este reflectată de creatinina serică la prezentare, cu atât este mai mare nivelul așteptat de presepsină, prin urmare, cu atât este mai mare pragul pentru creșterea semnificativă a presepsinei.

Bibliografie selectivă

1. 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* [Internet]. 2020 Jan 18 [cited 2024 May 10];395(10219):200–11. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619329897/fulltext>
2. Mittal AK, Bhardwaj R, Mishra P, Rajput SK. Antimicrobials Misuse/Overuse: Adverse Effect, Mechanism, Challenges and Strategies to Combat Resistance. *Open Biotechnol J*. 2020 Jan 1;14(1):107–12.
3. Rüddel H, Thomas-Rüddel DO, Reinhart K, Bach F, Gerlach H, Lindner M, et al. Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 10];26(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227308/>
4. Zou Q, Wen W, Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 22];5(1):16. Available from: <http://pmc/articles/PMC4129857/>
5. Viriyakosol S, Mathison JC, Tobias PS, Kirkland TN. Structure-function analysis of CD14 as a soluble receptor for lipopolysaccharide. *J Biol Chem* [Internet]. 2000 Feb 4 [cited 2022 Nov 22];275(5):3144–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10652298/>
6. Harris CL, Vigar MA, Rey Norez JE, Horejsi V, Labeta MO, Morgan BP. The lipopolysaccharide co-receptor CD14 is present and functional in seminal plasma and expressed on spermatozoa. *Immunology* [Internet]. 2001 Nov [cited 2022 Nov 22];104(3):317. Available from: <http://pmc/articles/PMC1783311/>
7. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* [Internet]. 1995 [cited 2022 Nov 22];171(3):639–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7533199/>

8. Kobayashi S, Amano H, Terawaki H, Kawaguchi Y, Yokoo T. Prediction of presepsin concentrations through commensurate decline in kidney function in the elderly. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Jan 1;500:1–9.
9. Mozes B, Milatiner D, Block C, Blumstein Z, Halkin H. Inconsistency of a model aimed at predicting bacteremia in hospitalized patients. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1993 [cited 2023 Nov 4];46(9):1035–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8263576/>
10. Yamaguchi T, Ohira M, Kawagoe N, Nakamura S, Tanaka S, Oka R, et al. High presepsin concentrations in bile and its marked elevation in biliary tract diseases: A retrospective analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Aug 15];521:278–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331951/>
11. Gille-Johnson P, Hansson KE, Gårdlund B. Clinical and laboratory variables identifying bacterial infection and bacteraemia in the emergency department. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 Nov 4];44(10):745–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22803656/>
12. Kotera A, Sagishima K, Tashiro T, Niimori D, Kamohara H, Kinoshita Y. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: Four case reports. *J Intensive Care* [Internet]. 2014 Dec 3 [cited 2022 Nov 23];2(1):1–4. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-014-0063-2>
13. Biyik I, Caglar FNT, Isiksacan N, Kocamaz N, Kasapoglu P, Gedikbasi A, et al. Serum Presepsin Levels Are Not Elevated in Patients with Controlled Hypertension. *Int J Hypertens* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 23];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593897/>
14. Ghenu MI, Dragoş D, Manea MM, Balcangiu-Stroescu AE, Ionescu D, Negreanu L, et al. The Pivotal Role of Presepsin in Assessing Sepsis-Induced Cholestasis. *Diagnostics* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jan 10];14(16):1706. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/16/1706/htm>
15. Dragoş D, Ghenu MI, Timofte D, Balcangiu-Stroescu AE, Ionescu D, Manea MM. The cutoff value of presepsin for diagnosing sepsis increases with kidney dysfunction, a cross-sectional observational study. *Medicine (United States)* [Internet]. 2023 Jan 6 [cited 2024 May 10];102(1):E32620. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/01060/the_cutoff_value_of_presepsin_for_diagnosing.12.aspx

16. Bansal V, Schuchert VD. Jaundice in the Intensive Care Unit. *Surgical Clinics of North America*. 2006 Dec 1;86(6):1495–502.
17. Woźnica E, Woźnica EA, Ingłot M, Woźnica RK, Łysenko L. Address for correspondence Liver dysfunction in sepsis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018;27(4):547–51.
18. Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2012 Oct 30 [cited 2023 Mar 4];16(5):235. Available from: [/pmc/articles/PMC3682239/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23011111/)
19. Ghenu MI, Dragos, D, Manea MM, Ionescu D, Negreanu L. Pathophysiology of sepsis-induced cholestasis: A review. *JGH Open* [Internet]. 2022 May 25 [cited 2022 Jun 18]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jgh3.12771>
20. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, et al. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Nov 23];10(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030716/>

Lista cu lucrările științifice publicate

Ghenu Maria Iuliana, Dragoș Dorin, Manea Maria Mirabela, Ionescu Dorin, & Negreanu Lucian. Pathophysiology of sepsis-induced cholestasis: A review. JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology, 2022, Volume 6, Issue 6, pages 378–387, Emerging Sources Citation Index, Journal Impact Factor 1.67 (2022), <https://doi.org/10.1002/jgh3.12771>,

Ghenu Maria Iuliana, Dragoș Dorin, Manea Maria Mirabela, Balcangiu-Stroescu Andra-Elena, Ionescu Dorin, Negreanu Lucian & Vlad Adelina. The Pivotal Role of Presepsin in Assessing Sepsis-Induced Cholestasis. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2024, Volume 14, Issue 16, 1706, Science Citation Index Expanded, Journal Impact Factor 3, <https://doi.org/10.3390/diagnostics14161706>

Dragoș Dorin, **Ghenu Maria Iuliana**, Timofte Delia, Balcangiu-Stroescu Andra-Elena, Ionescu Dorin & Manea Maria Mirabela. The cutoff value of presepsin for diagnosing sepsis increases with kidney dysfunction, a cross-sectional observational study. Medicine, 2023, volume 102, issue 1, e32620, Science Citation Index Expanded, Journal Impact Factor 1.4, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032620>