

**IOSUD - UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI**

**Școala doctorală de Științe Biomedicale**



**REZUMAT**  
**TEZĂ DE DOCTORAT**

**CONTRIBUȚIA BIOMARKERILOR LA DIAGNOSTICUL,  
MONITORIZAREA ȘI EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU SEPSIS  
CHIRURGICAL**

**Doctorand,  
GEORGE ȚOCU**

**Conducător științific,**

**Prof. univ. dr. habil. DOREL FIRESCU**

**Seria M Nr. 1**

**GALAȚI 2024**

**IOSUD - UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI**

**Școala doctorală de Științe Biomedicale**



**REZUMAT**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**CONTRIBUȚIA BIOMARKERILOR LA DIAGNOSTICUL,  
MONITORIZAREA ȘI EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU SEPSIS  
CHIRURGICAL**

**Doctorand,**

**GEORGE ȚOCU**

**Președinte**

Prof. univ. dr. Aurel NECHITA, Universitatea  
„Dunărea de Jos” din Galați

**Conducător științific**

Prof. univ. dr. habil. DOREL FIRESCU, Universitatea  
„Dunărea de Jos” din Galați

**Referenți științifici**

Prof. univ. dr. CITTO-IULIAN TAISESCU,  
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

Prof. univ. dr. habil. TUDOR-ADRIAN BĂLȘEANU,  
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

Conf. univ. dr. OCTAVIAN-CĂTĂLIN CIOBOTARU,  
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

**Seria M Nr. 1**

**GALAȚI 2024**

# CUPRINS

<b>Introducere (ROM)</b> .....	1
<b>Introducere (ENG)</b> .....	3
<b>PARTEA I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b> .....	5
<b>Capitolul 1. Actualități în domeniul sepsisului chirurgical</b> .....	6
1.1. Scurt istoric al sepsisului .....	6
1.2. Definiția sepsisului și criteriile de diagnostic .....	7
<b>Capitolul 2. Etiofiziopatogenia sepsisului chirurgical</b> .....	11
2.1. Incidență și date statistice epidemiologice .....	11
2.2. Căile de pătrundere a agentului patogen în organism și factorii de risc în apariția sepsisului chirurgical .....	13
2.3. Germenii implicați în sepsisul chirurgical .....	14
2.4. Fiziopatologia sepsisului chirurgical .....	15
2.4.1. Mecanismul endotoxinic în sepsis .....	15
2.4.2. Răspunsul proinflamator și antiinflamator .....	17
2.4.3. Efectori celulari implicați în sepsis .....	18
2.4.4. Activarea citokinelor .....	19
2.4.5. Activarea proteinelor de fază acută .....	20
2.4.6. Cascada coagulării .....	21
2.4.7. Anomaliile microcirculatorii .....	22
2.4.8. Sindromul de disfuncție multiplă de organe .....	25
2.4.9. Disfuncția hepatică .....	26
2.4.10. Disfuncția renală .....	27
2.4.11. Disfuncția barierei intestinale .....	29
2.4.12. Disfuncția sistemului nervos central .....	31
2.4.13. Disfuncția pulmonară .....	32
2.4.14. Disfuncția cardiovasculară .....	34
<b>Capitolul 3. Tabloul clinic al sepsisului chirurgical</b> .....	35
<b>Capitolul 4. Biomarkeri inflamatori</b> .....	37
4.1. Definiția și rolul biomarkerilor inflamatori .....	37
4.2. Procalcitonina .....	44
4.3. Proteina C reactivă .....	45
4.4. Interleukina-6 .....	46

<b>PARTEA A II-A. CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>48</b>
<b>Capitolul 5. Ipoteza de lucru .....</b>	<b>49</b>
<b>Capitolul 6. Scopul și obiectivele cercetării .....</b>	<b>50</b>
<b>Capitolul 7. Material și metodă .....</b>	<b>51</b>
<b>Capitolul 8. Rezultate .....</b>	<b>55</b>
<b>Capitolul 9. Discuții .....</b>	<b>127</b>
<b>Capitolul 10. Concluzii .....</b>	<b>133</b>
<b>Capitolul 11. Originalitatea studiului și perspectivele pe care le deschide teza de doctorat ....</b>	<b>135</b>
<b>Bibliografie .....</b>	<b>139</b>
<b>Lista tabelor</b>	
<b>Lista figurilor</b>	
<b>Anexe</b>	

## **LISTA ABREVIERILOR**

ANOVA = Analysis of variance (analiza variantei)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (evaluarea stării fiziologice acute și cronice)

ATI = Anestezie și Terapie intensivă

AUC = area under the ROC Curve (aria de sub curba ROC)

BNP = B-type natriuretic peptide (peptidul natriuretic de tip B)

CCI = Charlson Comorbidity Index (Indexul Charlson al Comorbidităților)

CD = cluster of differentiation (clusterul de diferențiere)

CI = confidence interval (interval de încredere)

CRP = proteina C reactivă

E. coli = Escherichia coli

ESD = Early Sepsis Diagnosis (PCT, NLR, INR și creatinină)

HR = Hazard Ratio (raportul de risc)

IL = interleukina

INR = International Normalized Ratio (Raportul Internațional Normalizat)

IQR = interquartile range (intervalul intercuartil)

MODS = Multiple Organ Dysfunction Syndrome (sindrom de disfuncție multiplă de organe)

MPV = mean platelet volume (volumul mediu al trombocitelor)

MSSA = Stafilococ auriu sensibil la meticilină

NLR = raportul neutrofile / limfocite

PCT = procalcitonina

PMN-CD64 = CD64 expression on neutrophils (CD64 exprimat pe neutrofile)

ROC = Receiver operating characteristic (caracteristica de operare a receptorului)

sCD14-ST = presepsin

SCN = Stafilococ coagulazo negativ

SD = standard deviation (deviația standard)

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment (evaluarea secvențială a insuficienței de organ)

SPS = Sepsis Prognostic SOFA (PCT, NLR, INR și SOFA)

SPSC = Sepsis Prognostic SOFA and CCI (PCT, NLR, INR, SOFA și CCI)

sTREM-1 = Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (Receptor solubil de declanșare exprimat pe celulele mieloide-1)

UPU = Unitatea de Primiri Urgențe

WBC = white blood count (numărul de leucocite)

## I. INTRODUCERE

*Sepsisul* este o afecțiune profund dăunătoare care pune în pericol viața majorității pacienților internați în spital. *Sepsisul* este o adevărată provocare diagnostică și terapeutică, datorită variabilității sale etiologice, clinice și biologice, caracterului imprevizibil al evoluției și dificultăților de stabilire a tratamentului, în ciuda utilizării antibioticelor de ultimă generație și a perfecționării metodelor terapeutice intensive.

Pentru a diagnostica corect sepsisul, pe lângă simptomatologia clinică și testele imagistice, analizele de laborator sunt de o importanță crucială, stabilind cu exactitate factorii etiologici ai sepsisului prin culturi bacteriologice, care de obicei necesită un timp mai îndelungat până la un rezultat pozitiv. Din acest motiv, analizarea biomarkerilor inflamatori este de preferat în detrimentul culturilor bacteriologice, deoarece poate specifica existența sepsisului într-un timp relativ scurt.

Diagnosticul precoce al sepsisului chirurgical prin biomarkerii inflamatori, duce la o inițiere precoce a tratamentului adecvat, atât chirurgical cât și antibiotic, și împreună cu o terapie intensivă promptă pentru sprijinul organelor, creează un impact semnificativ în creșterea ratei de supraviețuire a pacienților cu sepsis chirurgical.

## II. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

**Scopul studiului** de față a fost îmbunătățirea diagnosticului, monitorizarea și urmărirea în evoluție a pacienților cu sepsis chirurgical prin studiul biomarkerilor inflamatori, în vederea unei contribuții esențiale pentru scăderea riscului de evoluție nefavorabilă și îmbunătățirea calității vieții pacienților, integrând aceste date în literatura de specialitate în scopul unei mai bune înțelegeri a acestui fenomen.

**Obiectivul principal** al studiului este creșterea algoritmului de diagnostic și prognostic în sepsisul chirurgical, prin analizarea biomarkerilor inflamatori și realizarea unor “bioscoruri” ce pot fi utile atât în diagnosticul cât și în prognosticul pacienților cu sepsis și șoc septic, în vederea instituirii unui tratament precoce, ce ar putea duce la un risc mai scăzut de apariție a complicațiilor asociate sepsisului. În cadrul aceluiași studiu ne-am propus compararea noilor bioscoruri realizate cu alte scoruri consacrate cu rol în aprecierea severității și evoluției pacientului cu sepsis, precum scorul SOFA și APACHE II, care evaluează pacientul prin prisma insuficiențelor de organ. De asemenea, pe lângă diagnosticul precoce prin biomarkerii inflamatori, ne-am propus și studiul contribuției acestor biomarkeri în monitorizarea și evaluarea severității sepsisului chirurgical.

### III. MATERIAL ȘI METODĂ

#### Designul studiului, populație și variabile

Am realizat un studiu retrospectiv în Spitalul Clinic Județean de Urgență Sf. Apostol Andrei din Galați, utilizând datele pacienților cu patologie infecțioasă de cauză chirurgicală, internați și tratați în secțiile chirurgicale și ATI în perioada Ianuarie 2020 – Decembrie 2021.

Criteriile de includere au fost: admiterea în secțiile chirurgicale ale spitalului pentru patologie infecțioasă ce s-a încadrat în definiția sepsisului și a șocului septic (Sepsis-3), tratamentul chirurgical și medicamentos. Criteriile de excludere au fost: admiterea în secții non-chirurgicale, deces în 72 de ore de la operație, tratament conservator, vârsta sub 18 ani, antibioterapie  $\geq 24$  ore înaintea internării, dializă, terapie imunosupresoare.

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri distincte din punct de vedere al severității sepsisului, grupul cu sepsis și grupul cu șoc septic. În plus, am inclus și un grup de control alcătuit din 50 de indivizi sănătoși, fără tratament sau boli cronice, recrutați din diferite medii.

Din variabilele biomarkerilor inflamatori (PCT, NLR), ale markerilor de coagulare (INR), ale markerilor renali (Creatinina), a scorului de severitate SOFA și a indexului CCI am realizat trei bioscoruri utile în diagnosticul și prognosticul sepsisului, denumite ESD (Early Sepsis Diagnosis) care cuprinde biomarkerii PCT, NLR, INR și Creatinină, SPS (Sepsis Prognostic SOFA) care cuprinde biomarkerii PCT, NLR, INR și scorul SOFA și SPSC (Sepsis Prognostic SOFA and CCI) care cuprinde biomarkerii PCT, NLR, INR, scorurile SOFA și CCI.

#### Analiza statistică

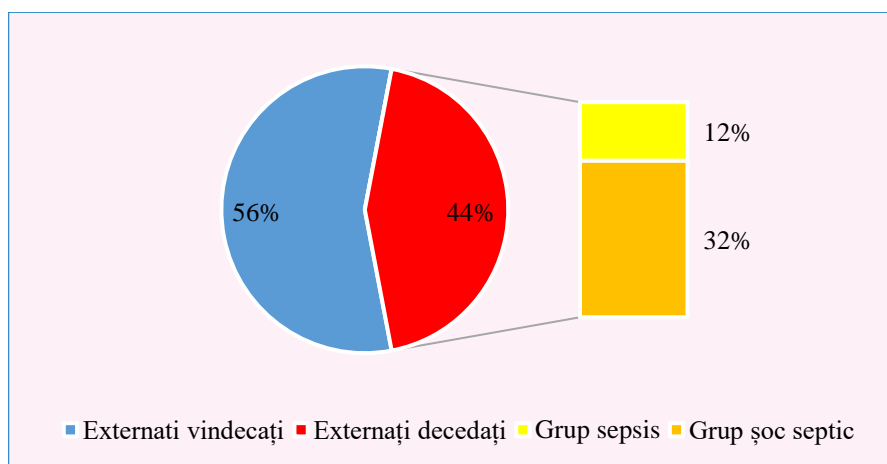
Datele obținute au fost introduse în software-ul Microsoft Excel cu care s-a creat baza de date necesară analizei statistice. Pentru efectuarea analizei statistice a datelor am folosit software-ul XLSTAT 2016. Ca și funcții, am folosit metode analitice descriptive, metode analitice statistice univariate și multivariate: analiza componentelor principale (PCA); coeficientul de corelație Pearson, testul de sfericitate Bartlett; diagrama box-plot; media  $\pm$  SD (deviația standard); mediana și IQR (intervalul interquartil); testele de comparare a mediilor / medianelor (Student's *t*-test, ANOVA, Mann-Whitney); analiza de supraviețuire univariată Kaplan-Meier; analiza de regresie Cox multivariată; analiza caracteristicii de operare a receptorului (ROC) și a ariei de sub curbă (AUC). A fost utilizat intervalul de încredere (CI) de 95% și o valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă statistic.

## IV. REZULTATE

### Rezultatele distribuției pacienților în funcție de severitatea sepsisului, starea la externare și variabilele clinice și paraclinice

Din analiza sistemului informatic și a foilor de observație a pacienților am inclus în studiu un total de 125 de pacienți care s-au încadrat în definiția actuală a sepsisului (Sepsis-3). Am împărțit pacienții în două grupuri în funcție de severitatea sepsisului la internare. Grupul cu sepsis a cuprins 35 (28%) de pacienți, iar grupul cu șoc septic a cuprins 90 (72%) de pacienți.

Conform cu starea la externare, din totalul celor 125 de pacienți, au fost externați vindecați 70 (56%) de pacienți și au decedat 55 (44%) de pacienți dintre care 15 (12%) pacienți cu sepsis și 40 (32%) cu șoc septic diagnosticați la momentul internării.



**Figura 8.1.2. Distribuția pacienților în funcție de starea la externare**

În privința supraviețuirii și mortalității intergrup s-a observat că din grupul cu sepsis (n=35) au fost externați vindecați 20 de pacienți (57,14%) și 15 pacienți (42,86%) au decedat iar din grupul cu șoc septic (n=90) au fost externați vindecați 50 de pacienți (55,56%) și 40 pacienți au decedat (44,44%).

Intervalul de vârstă s-a situat între 22 și 89 ani cu o medie a vârstei în totalul pacienților de 65,14 ani (SD ± 14,75). Distribuția cazurilor pe grupe de vârstă (<65 vs. ≥65 ani) a evidențiat predominanța pacienților cu vârsta ≥ 65 de ani în 61,6% (n = 77) din cazuri. Distribuția cazurilor pe intervale de vârstă a evidențiat cea mai mare frecvență în intervalul 60 - 69 de ani cu un procent de 32,8%. S-a observat o frecvență mai crescută în rândul bărbaților în 56% (n=70) din cazuri, comparativ cu femeile în doar 44% (n=55) din cazuri.

Valoarea medie a temperaturii a fost de 38,4°C (SD ± 0,945), cu minima și maxima între 36,3°C și 39,8°C. Simptomatologia durerii a fost descrisă de pacienți în 69,6% din cazuri,



frisonul s-a evidențiat doar în 24 (19,2%) de cazuri, iar necesarul ventilator susținut pe perioade mai lungi de 3 zile a fost observat în 53 (42,4%) de cazuri.

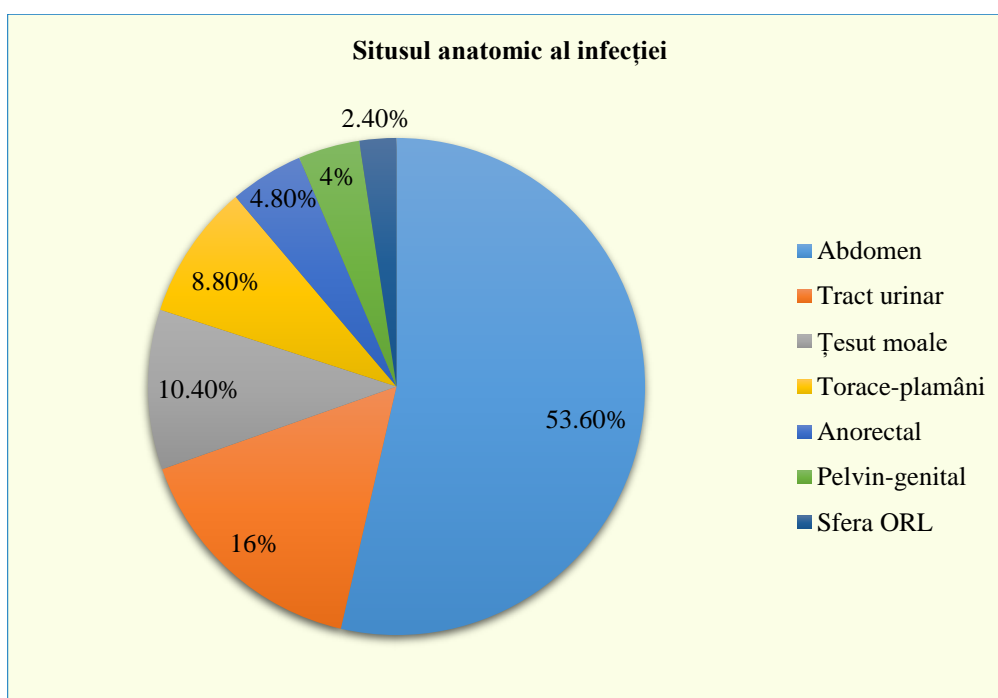
Timpul scurs de la debutul simptomatologiei până la prezentarea în UPU a fost sub 12 ore pentru 26 (20,8%) de pacienți, între 12-24 ore pentru 62 (49,6%) de pacienți, între 24-72 ore pentru 29 (23,2%) de pacienți și peste 72 ore pentru 8 (6,4%) pacienți. Timpul scurs de la internare până la operație, a fost sub 6 ore pentru 112 (89,6%) pacienți și între 6 - 12 ore pentru 13 (10,4%) pacienți.

Comorbiditățile s-au regăsit la 103 (82,4%) pacienți. Media CCI în totalul pacienților a fost de  $3,89 \pm 2,58$  SD iar mediana a avut o valoare de 4.

Valoarea scorului SOFA, a avut o medie de 6,24, cu valori între 2 și 15, valori care au îndeplinit criteriile pentru încadrarea pacienților în definiția sepsisului (valoarea minimă a scorului fiind 2).

Prezența disfuncției multiple de organe (MODS) s-a evidențiat la 76,8% (n = 96) din pacienți, unde numărul de organe afectate a fost între 2 și 5, cu predominanța disfuncției a două organe în 28,8% din cazuri.

În funcție de situsul anatomic al infecției, cea mai frecventă localizare a fost la nivelul abdomenului în 67 (53,6%) de cazuri, urmată apoi de tractul urinar în 20 (16%) din cazuri, țesut moale (cutanat, subcutanat) în 13 (10,4%) cazuri, pulmonar în 11 (8,8%) cazuri, anorectal în 6 (4,8%) cazuri, pelvin / genital în 5 (4%) cazuri și sfera ORL în 3 (2,4%) cazuri.



**Figura 8.3.12. Distribuția cazurilor în funcție de situsul anatomic al infecției**

Hemocultura s-a efectuat la 32 (25,6%) de pacienți, a fost negativă în 12 (37,5%) cazuri și pozitivă în 20 (62,5%) de cazuri. Au predominat cocii gram pozitivi în 13 (65%) cazuri (SCN-MRS = 11, Staphylococcus aureus MSSA = 2), iar bacilii gram negativi au fost identificați în 7 (35%) cazuri (Klebsiella pneumoniae = 3, Escherichia coli = 2, Acinetobacter baumannii = 1, Propionibacterium acnes = 1).

Culturile din focarul infecțios s-au efectuat la 74 (59,2%) de pacienți, 14 (18,92%) culturi au fost negative și 60 (81,08%) pozitive. Au predominat bacilii gram negativi cu 58 de cazuri (Escherichia coli = 19, Klebsiella pneumoniae = 15, Proteus mirabilis = 8, Pseudomonas aeruginosa = 6, Acinetobacter baumannii = 6, Enterobacter cloacae = 2, Providencia stuartii = 1, Leuconostoc pseudomesenteroides = 1), iar cocii gram pozitivi au fost identificați în 16 cazuri (Staphylococcus aureus MSSA = 9, SCN-MRS = 2, Enterococcus faecium = 3, Enterococcus faecalis = 2).

**Tabel 8.3.17. Distribuția bacteriilor în hemocultură și focarul infecțios**

<b>Bacteria</b>	<b>Hemocultura (n=20)</b>	<b>Culturi din focar (n=74)</b>
<b>Bacterii gram negative</b>	<b>7</b>	<b>58</b>
Escherichia coli	2	19
Klebsiella pneumoniae	3	15
Proteus mirabilis	-	8
Pseudomonas aeruginosa	-	6
Acinetobacter baumannii	1	6
Alți bacili	1	4
<b>Bacterii gram pozitive</b>	<b>13</b>	<b>16</b>
SCN-MRS	11	2
Staphylococcus aureus MSSA	2	9
Enterococcus faecium	-	3
Enterococcus faecalis	-	2

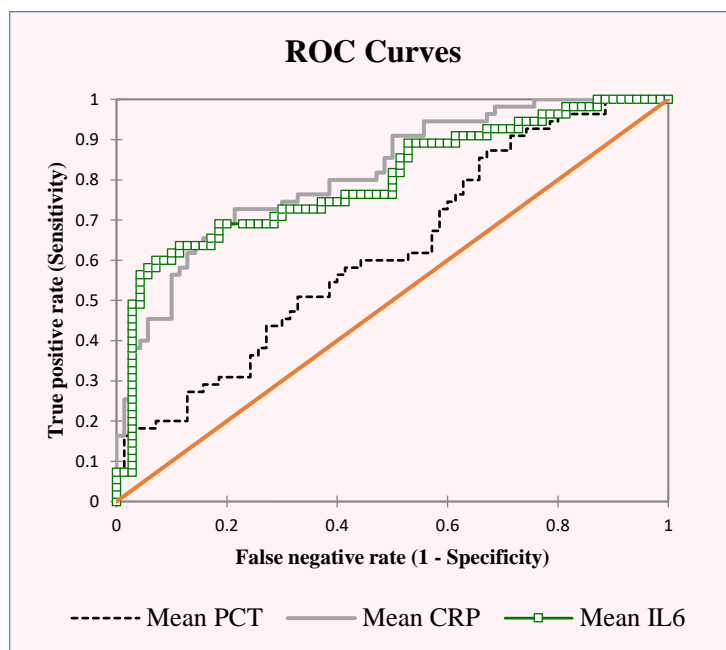
### **Rezultatele distribuției pacienților în funcție de biomarkerii inflamatori**

Am observat că grupul cu șoc septic și nesupraviețuitorii au înregistrat valori mai crescute pentru biomarkerii inflamatori (PCT, CRP, IL-6) comparativ cu grupul cu sepsis și supraviețuitori.

Corelațiile dintre biomarkerii inflamatori au evidențiat cea mai puternică legătură între CRP și IL-6 ( $r = 0,425$ ;  $p < 0,0001$ ), urmată de PCT și CRP ( $r = 0,361$ ;  $p < 0,0001$ ) și respectiv PCT și IL-6 ( $r = 0,341$ ;  $p < 0,0001$ ).

Aria de sub curba caracteristicii de operare a receptorului a identificat cea mai mare performanță pentru CRP cu un cut-off optim de 179.36 mg/l (AUC = 0,816; 95% CI 0,744 –

0,887;  $p < 0,0001$ ), urmat de IL-6 cu un cut-off optim de 1052.86 pg/ml (AUC = 0,797; 95% CI 0,718 – 0,877;  $p < 0,0001$ ), PCT înregistrând cea mai scăzută performanță în diagnosticare cu un cut-off optim de 6,42 ng/ml (AUC = 0,622; 95% CI 0,526 – 0,719;  $p < 0,0001$ ).



**Figura 8.4.2. Comparația ariei curbelor caracteristicii de operare a receptorului dintre media PCT, CRP și IL-6**

Am analizat fiecare biomarker inflamator în dinamică, în funcție de valoarea la internare, la 24 de ore postoperator și la externare în ambele grupuri, pentru a observa care dintre aceștia ar fi mai util în diagnosticul, monitorizarea și evoluția sepsisului.

În grupul cu sepsis s-au observat valori medii mai crescute ale PCT și IL-6 la internare, urmate de scăderi la 24 ore postoperator, însă scăderea nu a continuat până la externare, menținându-se și chiar crescând ușor-moderat față de valoarea lor de la 24 ore postoperator, reflectându-se printr-o rată foarte crescută a mortalității intraspitalicești (42,86%) ce se încadrează în tiparele literaturii de specialitate, care indică o incidență de 20-50% pentru pacienții cu sepsis.

În grupul cu șoc septic valorile PCT, CRP și IL-6 au fost în descreștere continuă de la internare și până la externare, totuși valoarea medie a rămas una destul de crescută la externare cu mult peste valoarea normală, reflectându-se și în acest caz în rata crescută a mortalității intraspitalicești (44,44%), în acord cu studiile din literatură care indică o incidență pentru șoc septic între 45-63%.

Corelația dintre valorile PCT la internare, 24 h postoperator, la externare și starea la externare indică corelație cu semnificație statistică între valoarea PCT la externare și starea la

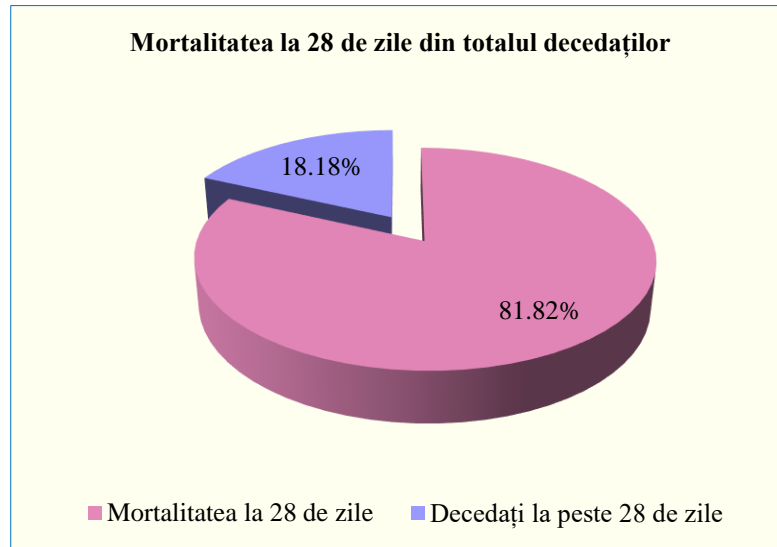
externare ( $r = 0,334$ ;  $p < 0,0001$ ), valorile PCT la internare și la 24 h postoperator au avut o corelație slabă cu starea la externare ( $r = 0,067$ ;  $p = 0,045$ , respectiv  $r = 0,159$ ;  $p = 0,077$ ). Corelația dintre valorile CRP la internare, 24 h postoperator, la externare și starea la externare indică corelație cu semnificație statistică între valoarea CRP la externare, CRP la 24 h postoperator și starea la externare ( $r = 0,788$ ;  $p < 0,0001$ , respectiv  $r = 0,359$ ;  $p < 0,0001$ ), valoarea CRP la internare înregistrând o corelație slabă fără semnificație statistică cu starea la externare ( $r = 0,062$ ;  $p = 0,491$ ). Corelația dintre valorile IL-6 la internare, la 24 h postoperator, la externare și starea la externare indică corelație cu semnificație statistică. Cea mai puternică corelație a fost între starea la externare și valoarea IL-6 la externare ( $r = 0,436$ ;  $p < 0,0001$ ), urmată de valoarea IL-6 la 24 h postoperator ( $r = 0,305$ ;  $p = 0,001$ ), și în ultimul rând de valoarea IL-6 la internare ( $r = 0,200$ ;  $p = 0,025$ ).

Din analiza ariei de sub curba caracteristicii de operare a receptorului am identificat o performanță mai crescută pentru valorile la externare, urmate de valoarea la 24 ore postoperator și în cele din urmă pentru valoarea la internare. Am identificat astfel un cut-off optim de 1,75 ng/ml pentru PCT la externare ( $AUC = 0,996$ ;  $p < 0,0001$ ) cu sensibilitate de 1,00 și specificitate de 0,986. PCT la 24 h postoperator a avut un cutt-off de 16,13 ng/ml ( $AUC = 0,577$ ;  $p = 0,132$ ) fără semnificație statistică iar PCT la internare a avut un cutt-off de 78,54 ng/ml ( $AUC = 0,477$ ;  $p = 0,657$ ) de asemenea fără semnificație statistică. Cea mai puternică performanță în diagnosticare pentru CRP a avut-o valoarea la externare cu un cut-off optim de 43,5 mg/l ( $AUC = 0,986$ ;  $p < 0,0001$ ) cu sensibilitate de 0,982 și specificitate de 0,929. CRP la 24 h postoperator a avut un cutt-off de 178 mg/l ( $AUC = 0,710$ ;  $p < 0,0001$ ) iar CRP la internare a avut un cut-off optim de 347,9 mg/l ( $AUC = 0,542$ ;  $p = 0,419$ ) fără semnificație statistică. Cea mai puternică performanță în diagnosticare pentru IL-6 a avut-o valoarea la externare cu un cut-off optim de 64,5 pg/ml ( $AUC = 1,00$ ;  $p < 0,0001$ ) cu sensibilitate de 1,00 și specificitate de 0,986 fiind cel mai fiabil biomarker în diagnostic comparativ cu CRP și PCT. IL-6 la 24 h postoperator a avut un cutt-off de 1162,5 pg/ml ( $AUC = 0,759$ ;  $p < 0,0001$ ) iar IL-6 la internare a avut un cut-off de 1684,3 pg/ml ( $AUC = 0,625$ ;  $p = 0,012$ ).

Corelațiile biomarkerilor inflamatori pentru valorile în dinamică cu starea la externare împreună cu analiza ariei de sub curbă a caracteristicii de operare a receptorului, indică faptul că, valorile la externare pentru IL-6 și CRP au fost superioare în diagnostic și prognostic față de valorile la externare pentru PCT. S-a observat că performanțe cele mai slabe le-au atins dozările inițiale, apoi pe măsură ce pacienții au fost tratați chirurgical și medicamentos, la dozările ulterioare, postoperator și la externare, valorile biomarkerilor au atins performanțe mai puternice în diagnostic și prognostic.

### Analiza mortalității la 28 de zile

Am analizat mortalitatea la 28 de zile din totalul celor 55 de pacienți decedați, din care 10 (18,18%) au decedat după mai mult de 28 de zile și 45 (81,82%) au decedat până în 28 de zile inclusiv. Studiul de supraviețuire a sepsisului timp de 28 de zile este efectuat de către majoritatea cercetătorilor, unii analizând supraviețuirea și la 30, 60, 90 de zile sau la 1 an. Studiul mortalității la 28 de zile (4 săptămâni) în cazul nostru are relevanță întrucât mai mult de 50% (mai exact 81,81%) din totalul pacienților decedați în spital au decedat la 28 de zile.

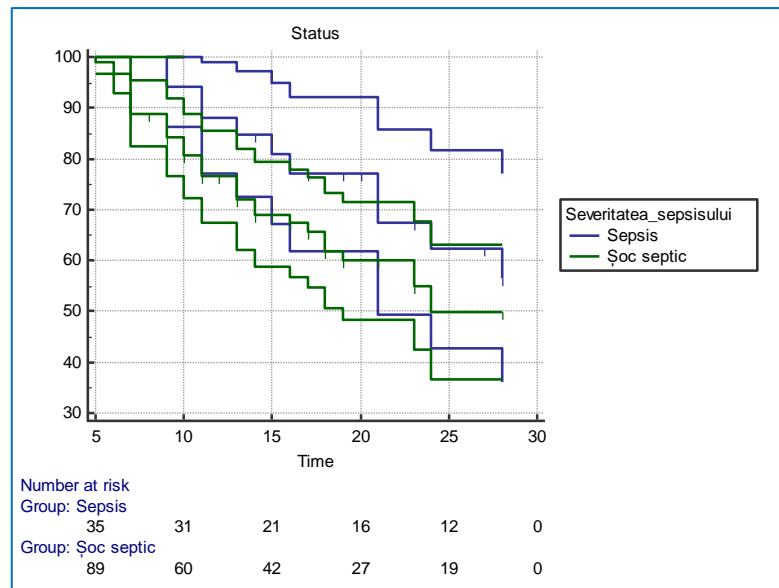


**Figura 8.7.1. Distribuția mortalității la 28 de zile în totalul decedaților**

Mortalitatea la 28 de zile din totalul pacienților ( $n = 125$ ) a fost de 36% ( $n = 45$ ). Mortalitatea la 28 de zile a fost mai mare în grupul cu șoc septic în 37,78% ( $n = 34$ ) din cazuri, față de grupul cu sepsis cu 31,43% ( $n = 11$ ).

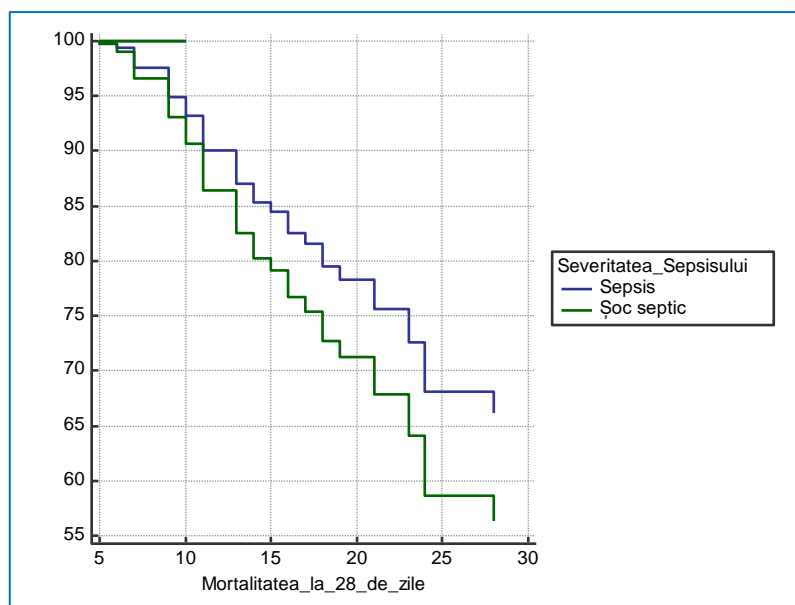
Analiza componentelor principale dintre biomarkerii inflamatori și mortalitatea la 28 de zile a evidențiat o corelație moderată pentru CRP ( $r = 0,464$ ;  $p < 0,0001$ ) și slabă pentru IL-6 ( $r = 0,357$ ;  $p < 0,0001$ ) și PCT ( $r = 0,201$ ;  $p < 0,0001$ ).

Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier arată că mortalitatea la 28 de zile s-a înregistrat în 31,43% din cazuri în grupul cu sepsis și în 37,78% din cazuri în grupul cu șoc septic. Media zilelor de supraviețuire până în momentul decesului a fost de 23,51 în grupul cu sepsis și de 20,9 în grupul cu șoc septic. Grupul cu șoc septic (HR 1,514; 95% CI 0,813 – 2,820) a înregistrat un risc de mortalitate la 28 de zile de 1,5 ori mai mare față de grupul cu sepsis (HR 0,660; 95% CI 0,354 – 1,230). Observăm că probabilitatea de supraviețuire la 28 de zile pentru pacienții în stadiul de sepsis a fost cu 34% mai mare decât în șocul septic, iar din momentul trecerii pacienților în stadiul de șoc septic șansele de supraviețuire s-au diminuat cu 51%.



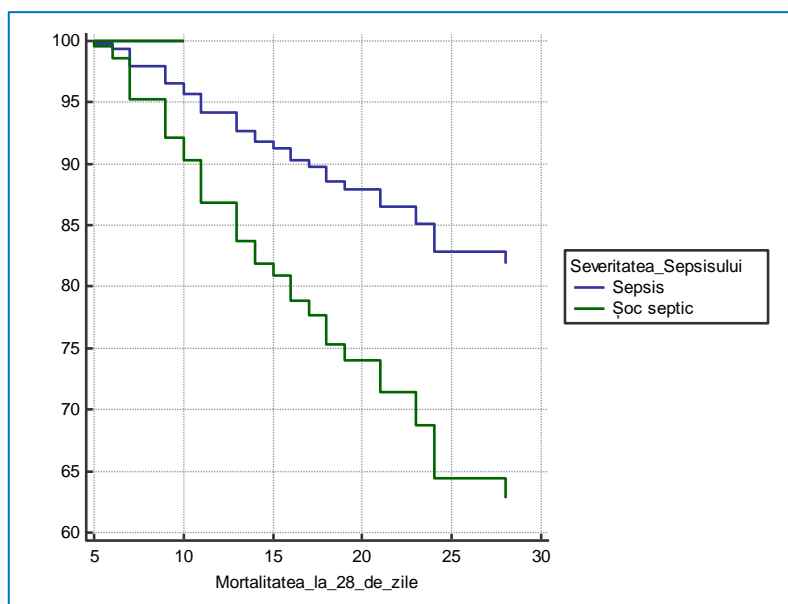
**Figura 8.7.9. Curba supraviețuirii în funcție de severitatea sepsisului prin analiza Kaplan-Meier**

Analiza de supraviețuire Cox regression a inclus grupurile de sepsis și șoc septic în variabilele categoriale, iar multivariabilele care au prezis mortalitatea la 28 de zile au inclus biomarkerii inflamatori (PCT, CRP, IL-6), NLR, WBC, scorurile de severitate (SOFA și APACHE II), MODS și CCI. În analiza multivariată, dintre analizele de laborator, doar CRP ( $p = 0,0008$ ; HR 1,0079; 95% CI 1,0033 – 1,0126), IL-6 ( $p < 0,0001$ ; HR 1,0003; 95% CI 1,0002 – 1,0004) și NLR ( $p < 0,0001$ ; HR 1,0690; 95% 1,0405 – 1,0982) s-au dovedit a fi predictori independenți ai mortalității la 28 de zile, în timp ce PCT ( $p = 0,020$ ; HR 0,99; 95% CI 0,986 – 0,998) nu a avut HR  $> 1$ , iar WBC nu a avut semnificație statistică ( $p = 0,11$ ).



**Figura 8.7.10. Curba de regresie Cox pentru predicția mortalității la 28 de zile incuzând multivariabilele PCT, CRP, IL-6, NLR și WBC**

Dintre scorurile de severitate doar scorul SOFA s-a dovedit a fi predictor independent al mortalității la 28 de zile ( $p = 0,0231$ ; HR 1,1809; 95% CI 1,0231 – 1,3631), în timp ce scorul APACHE II nu a avut o semnificație statistică ( $p = 0,26$ ). De asemenea atât MODS ( $p < 0,0001$ ; HR 2.4096; 95% CI 1.8079 – 3.2116) cât și CCI ( $p = 0,0089$ ; HR 1,147; 95% CI 1,035 – 1,271) s-au dovedit a fi predictori independenți ai mortalității la 28 de zile.



**Figura 8.7.11. Curba de regresie Cox pentru predicția mortalității la 28 de zile incuzând multivariabilele SOFA, APACHE II, MODS și CCI**

În cazul pacienților noștri am observat că orice creștere a scorului SOFA a crescut riscul de mortalitate la 28 de zile cu 18%, prezența oricărei comorbidități a crescut riscul de mortalitate la 28 de zile cu aproximativ 15%, iar apariția MODS a crescut riscul mortalității la 28 de zile de aproximativ 2,5 ori.

### **BIOSCORURI ELABORATE ÎN SCOPUL DIAGNOSTICULUI ȘI AL PROGNOSTICULUI SEPSISULUI CHIRURGICAL**

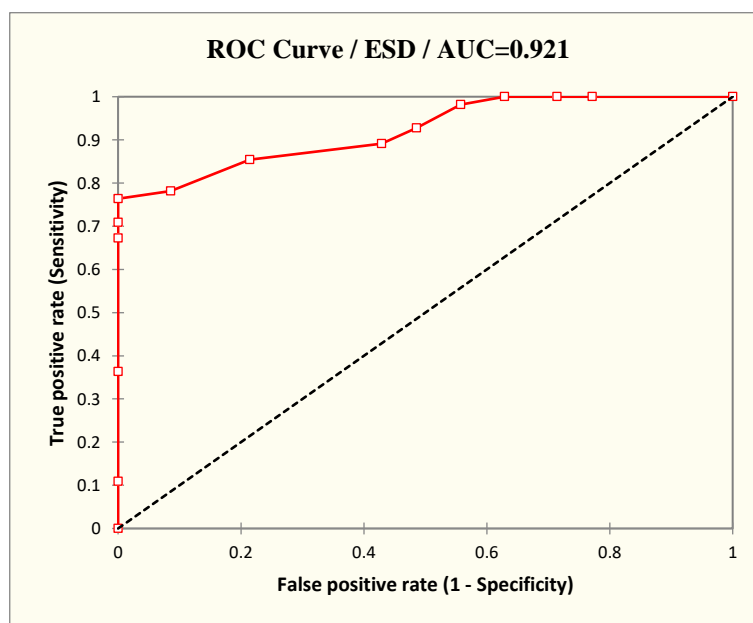
În urma studiului biomarkerilor inflamatori implicați în sepsisul chirurgical, am realizat trei bioscoruri, din care unul a fost creat în scopul diagnosticului, alcătuit din biomarkerii PCT, NLR, INR și Creatinină, denumit ESD (Early Sepsis Diagnosis), iar celelalte două bioscoruri au fost create în scop prognostic, unul care cuprinde biomarkerii PCT, NLR, INR și scorul SOFA, denumit SPS (Sepsis Prognostic SOFA) și unul care cuprinde toate componentele bioscorului SPS la care am adăugat în plus și indexul comorbidităților CCI, denumit SPSC (Sepsis Prognostic SOFA and CCI).

Statistica descriptivă pentru bioscorul de diagnostic ESD (Early Sepsis Diagnosis) a evidențiat o medie în totalul pacienților de  $9,184 \pm SD 2,248$  (min - max, 3 - 14). Grupul cu

sepsis a înregistrat o medie de  $3,886 \pm SD 1,193$  (min - max, 3 - 12), comparativ cu grupul cu șoc septic care a înregistrat o medie mai crescută de  $9,689 \pm SD 2,070$  (min - max, 4 - 14). Grupul de control a înregistrat o medie de  $0,180 \pm SD 0,438$  (min - max, 0 - 2).

Analiza componentelor principale dintre starea la externare și bioscorul de diagnostic ESD (Early Sepsis Diagnosis - PCT, NLR, INR and Creatinine) indică o corelație moderată, înalt semnificativă,  $r = 0,402$ ;  $p < 0,001$ .

Din analiza caracteristicii de operare a receptorului (ROC) și a ariei de sub curbă (AUC) pentru performanța bioscorului de diagnostic ESD, am identificat în totalul pacienților un cut-off optim la o valoare de 10, corespunzător unei AUC de 0,921 (sensibilitate 0,764 și specificitate 0,900). Grupul cu sepsis a înregistrat o AUC de 0,947 (sensibilitate 0,867 și specificitate 0,950) la un cut-off optim de 3, în timp ce grupul cu șoc septic a înregistrat o AUC de 0,925 (sensibilitate 0,900 și specificitate 0,900) la un cut-off optim de 10.



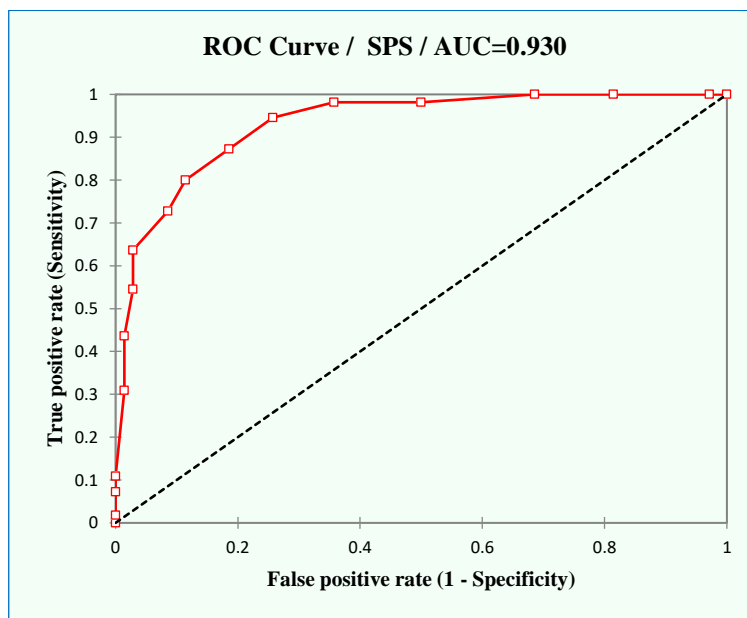
**Figura 8.9.2. Curba caracteristicii de operare a receptorului pentru bioscorul ESD în totalul pacienților**

Statistica descriptivă pentru bioscorul de prognostic SPS (Sepsis Prognostic SOFA - PCT, NLR, INR and SOFA) a evidențiat o medie în totalul pacienților de  $22,367 \pm SD 4,397$  (min - max, 6 - 26). Grupul cu sepsis a înregistrat o medie de  $12,685 \pm SD 4,350$  (min - max, 6 - 23), comparativ cu grupul cu șoc septic care a înregistrat o medie mai crescută de  $23,896 \pm SD 4,348$  (min - max, 6 - 26). Grupul de control a înregistrat o medie de  $0,52 \pm SD 0,735$  (min - max, 0 - 2).

Analiza componentelor principale dintre starea la externare și bioscorul de prognostic SPS indică o corelație puternică înalt semnificativă,  $r = 0,739$ ;  $p < 0,001$ .



Din analiza caracteristicii de operare a receptorului (ROC) și a ariei de sub curbă (AUC) pentru performanța bioscorului de prognostic SPS, am identificat în totalul pacienților un cut-off optim la o valoare de 22, corespunzător unei AUC de 0,930 (sensibilitate 0,945 și specificitate 0,743). Grupul cu sepsis a înregistrat o AUC de 0,943 (sensibilitate 1,00 și specificitate 0,850) la un cut-off optim de 12, în timp ce grupul cu șoc septic a înregistrat o AUC de 0,932 (sensibilitate 0,900 și specificitate 0,880) la un cut-off optim de 24.

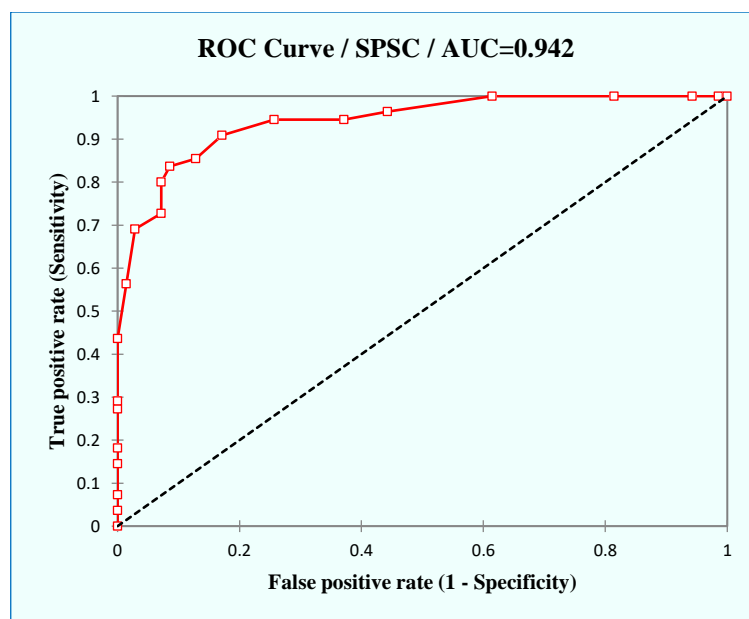


**Figura 8.9.6. Curba caracteristicii de operare a receptorului pentru bioscorul SPS în totalul pacienților**

Statistica descriptivă pentru bioscorul de prognostic SPSC (Sepsis Prognostic SOFA - PCT, NLR, INR, SOFA and CCI) a evidențiat o medie în totalul pacienților de  $27,792 \pm SD 5,660$  (min - max, 6 - 42). Grupul cu sepsis a înregistrat o medie de  $16,200 \pm SD 5,530$  (min - max, 6 - 29), comparativ cu grupul cu șoc septic care a înregistrat o medie mai crescută de  $28,411 \pm SD 5,618$  (min - max, 10 - 42). Grupul de control a înregistrat o medie de  $0,900 \pm SD 0,788$  (min - max, 0 - 2).

Analiza componentelor principale dintre starea la externare și bioscorul de prognostic SPSC indică o corelație puternică înalt semnificativă,  $r = 0,767$ ;  $p < 0,001$ .

Din analiza caracteristicii de operare a receptorului (ROC) și a ariei de sub curbă (AUC) pentru performanța bioscorului de prognostic SPSC, am identificat în totalul pacienților un cut-off optim la o valoare de 28, corespunzător unei AUC de 0,942 (sensibilitate 0,836 și specificitate 0,914). Grupul cu sepsis a înregistrat o AUC de 0,958 (sensibilitate 0,867 și specificitate 0,900) la un cut-off optim de 15, în timp ce grupul cu șoc septic a înregistrat o AUC de 0,947 (sensibilitate 0,875 și specificitate 0,900) la un cut-off optim de 29.



**Figura 8.9.10. Curba caracteristicii de operare a receptorului pentru bioscorul SPSC în totalul pacienților**

Pentru a verifica performanța celor trei bioscoruri ESD, SPS și SPSC le-am comparat cu scorurile SOFA și APACHE II prin aria de sub curbă și corelația Pearson.

Din analiza comparativă a caracteristicii de operare a receptorului (ROC) și a ariei de sub curbă (AUC) dintre cele trei bioscoruri și scorurile SOFA și APACHE II, s-a observat că scorul SOFA (AUC = 0,928), s-a situat sub bioscorurile SPSC (AUC = 0,942) și SPS (AUC = 0,930), dar peste bioscorul ESD (AUC = 0,921), iar scorul APACHE II (AUC = 0,918) a avut cele mai slabe performanțe dintre toate bioscorurile.

Analiza componentelor principale a evidențiat corelații foarte puternice între SOFA, SPS ( $r = 0,935$ ;  $p < 0,0001$ ) și SPSC ( $r = 0,827$ ;  $p < 0,0001$ ), corelații puternice între APACHE II, SPSC ( $r = 0,768$ ;  $p < 0,0001$ ) și SPS ( $r = 0,755$ ;  $p < 0,0001$ ) și corelații moderate între SOFA și ESD ( $r = 0,501$ ;  $p < 0,0001$ ), cât și între APACHE II și ESD ( $r = 0,553$ ;  $p < 0,0001$ ).

Pentru a observa performanța în prognostic pentru cele trei bioscoruri, am analizat mortalitatea la 28 de zile prin curba de supraviețuire Cox regression. Analiza a inclus grupurile de sepsis și șoc septic ca și variabilele categoriale, iar multivariabilele care au prezis mortalitatea la 28 de zile au inclus bioscorurile ESD, SPS și SPSC. În analiza multivariată, din cele trei bioscoruri, doar SPS ( $p = 0,0006$ ; HR 1,2838; 95% CI 1,1134 – 1,4803) și SPSC ( $p = 0,0003$ ; HR 1,2959; 95% CI 1,1672 – 1,3746) s-au dovedit a fi predictori independenți al mortalității la 28 de zile, în timp ce ESD nu a avut semnificație statistică în prognostic. În urma analizei am observat că orice creștere în valoarea bioscorurilor SPS și SPSC crește riscul mortalității la 28 de zile cu aproximativ 28 - 29%.

## V. DISCUȚII

În acest studiu au predominat pacienții cu șoc septic în 72% din cazuri. Prezentările pacienților la spital în stadiul de șoc septic s-ar datora în mare parte situației pandemice din 2020-2022. Cu cât pacienții s-au prezentat mai târziu la spital cu atât șansele de supraviețuire au scăzut, înregistrând un procent de 50% al mortalității la 28 de zile pentru pacienții care au avut o durată de peste 72 de ore de la debutul simptomatologiei până la prezentarea în UPU. Debutul de la apariția simptomelor și până la prezentarea la spital, starea pacientului la prezentare cât și timpul până la intervenția operatorie au o importanță deosebită în supraviețuirea pacientului. Conform cu starea la externare, din totalul pacienților, 55 (44%) au decedat pe toată perioada spitalizării, iar mortalitatea la 28 de zile a fost de 36%. Grupul cu sepsis a înregistrat o rată a mortalității intraspitalicești de 42,86%, în timp ce grupul cu șoc septic a înregistrat o rată de 44,44%, încadrându-se în literatura de specialitate cu o incidență între 20-50% pentru sepsis, respectiv 45-63% pentru șocul septic.

Starea pacienților la externare a fost influențată de comorbiditățile asociate și de vârsta înaintată, vârstă la care coexistă frecvent cel puțin o boală cronică. În cazul nostru, CCI s-a corelat puternic cu vârsta și cu starea pacienților la externare. Existența comorbidităților scad semnificativ rata supraviețuirii în sepsis, cu cât CCI este mai crescut cu atât prognosticul este mai rezervat [206]. Comorbiditățile asociate au contribuit substanțial la complicațiile sepsisului, reflectându-se în rata crescută a mortalității, în special în grupul cu șoc septic ce a înregistrat o medie a CCI mai crescută decât în grupul cu sepsis.

Având în vedere că pacienții incluși în studiu au avut vârsta medie de 65,14 ani, se poate lua în calcul și problema diminuării sau absenței simptomelor infecțioase. Wroblewski M et al au descris durerea abdominală în 55% din cazuri și apărarea musculară în 34% din cazuri la pacienții geriatrici cu peritonită [153,223], iar ca un exemplu, 30% dintre pacienții cu ulcer peptic nu disting durerea și cel mai frecvent primul semn al bolii este direct perforația și complicațiile acesteia [152]. De altfel, majoritatea pacienților din studiul nostru (53,6%) au avut ca punct de plecare al sepsisului situsul abdominal, iar durerea a fost identificată la 69,6% din pacienți. Astfel, se poate crea premisa că toți acești factori au contribuit la decalajul prezentării pacienților la spital. Pe lângă durere, frisonul a fost descris la doar 19,2% din pacienți deși febra a predominat în majoritatea cazurilor, cu o valoare medie a temperaturii de 38,4°C. Lipsa frisonului, antibioterapia empirică cât și urgența chirurgicală au făcut ca recoltarea sângelui pentru hemocultură să se efectueze în doar 25,6% (n=32) din cazuri.

Hemocultura este considerată standardul de aur în diagnosticul sepsisului, însă finalizarea documentației microbiologice durează adesea cel puțin 2-3 zile, întârzie destul de mult obținerea unui diagnostic și nu este deosebit de sensibilă [31], mai ales atunci când hemoculturile sunt colectate în timp ce pacienții primesc terapie antimicrobiană. Astfel, aproximativ 40-50% din cazurile de sepsis sunt considerate a fi culturi negative [207].

În studiul nostru, hemocultura a fost negativă în 37,5% din cazuri și s-a pozitivat în 62,5% (n=20) din cazuri. Au predominat bacteriile gram pozitive în 13 cazuri iar bacteriile gram negative au fost identificate în 7 cazuri. Culturile din focarul infecțios s-au efectuat la 74 de pacienți, 18,92% de culturi au fost negative și 81,08% au fost pozitive. Au predominat bacteriile gram negative în 58 de cazuri, urmate de bacteriile gram pozitive identificate în 16 cazuri.

Cei mai frecvenți bacili incriminați în dezvoltarea sepsisului au fost *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*, iar cei mai frecvenți coci au fost *Stafilococii aurii* și coagulazo-negativi. Chen CY et al incriminează *E. coli* în 85% din cazuri ca fiind primul agent implicat în apendicita perforată, urmat de *Klebsiella pneumoniae* în 26% din cazuri [208].

Deoarece analiza microbiologică durează destul de mult și pot apărea frecvente rezultate negative, s-a pus foarte mult accentul pe utilizarea biomarkerilor inflamatori în diagnosticul sepsisului, care pot orienta cu certitudine către o patologie infecțioasă, unii dintre acești biomarkeri fiind incluși și în definițiile de consens ale sepsisului (PCT, CRP, WBC și lactatul în definiția Sepsis-1 și Sepsis-2, doar lactatul în șocul septic din definiția Sepsis-3).

În sepsisul chirurgical un diagnostic precoce cât mai subiectiv este crucial pentru a se interveni operator de urgență în focarul infecțios, crescând astfel șansele de supraviețuire ale pacienților. O singură valoare inițială a unui biomarker ar putea orienta către diagnosticul de sepsis, dar există și posibilitatea ca dozarea unui singur biomarker să nu ajute prea mult clinicianul, astfel asocierea a cât mai multor biomarkeri poate mări aria de certitudine în diagnostic [209]. De asemenea, valorile măsurate în dinamică pot contribui atât la diagnostic, atunci când prima valoare inițială nu a ajutat suficient din variate motive, cât și în prognostic, evoluția pacienților și monitorizarea tratamentului.

Valorile medii și în dinamică ale biomarkerilor inflamatori au fost mai crescute în grupul cu șoc septic și la non-supraviețuitori. A existat o diferență semnificativă între valorile de la internare pentru grupul cu șoc septic comparativ cu grupul cu sepsis, cât și pentru non-supraviețuitori comparativ cu supraviețuitorii. Această diferență a persistat atât postoperator la 24 de ore, cât și la externare.

Concentrațiile serice ale IL-6 în dinamică au avut o reducere semnificativă la 24 ore postoperator față de internare, atingând concentrații normale la externare pentru supraviețuitori, pe când la non-supraviețuitori concentrațiile au crescut ușor la externare comparativ cu concentrațiile la 24 ore postoperator. Jekarl et al au raportat că în sepsis măsurătorile în dinamică ale IL-6 au avut o cinetică mai bună în grupul de supraviețuitori și a scăzut la mai mult de 86% dintre supraviețuitori în 24 de ore, iar pentru non-supraviețuitori concentrațiile crescute ale IL-6 au persistat [210]. Takahashi et al au arătat că IL-6 în diagnosticul de sepsis este mai eficient decât PCT și CRP [211], și de asemenea, Song J et al au arătat că IL-6 are o valoare diagnostică și prognostică mai bună la pacienții cu sepsis și șoc septic decât PCT [205].

Concentrațiile serice ale PCT au avut o tendință similară cu ale IL-6 în cazul supraviețuitorilor, doar că la externare concentrațiile serice ale PCT s-au situat ușor peste limita normală. Trásy D et al a relatat că PCT a fost mai fiabil în diagnostic comparativ cu CRP sau IL-6, iar sensibilitatea și specificitatea PCT pentru infecția bacteriană au fost superioare celorlalți biomarkeri [212]. De asemenea, Jekarl DW et al relevă că PCT poate susține diagnosticul de infecție bacteriană, la pacienții cu sepsis și șoc septic, dar că IL-6 ar fi mai performant în monitorizarea antibioterapiei [210].

Reducerea concentrațiilor serice a CRP în studiul nostru a fost mai lentă comparativ cu PCT sau IL-6, însă a fost mai fiabilă în diagnostic și prognostic decât PCT și IL-6, confirmată prin corelația dintre valorile medii ale CRP și rezultatul pacienților, cât și de AUC-ROC.

Valorile biomarkerilor de la internare au avut o predicție slabă în diagnosticul sepsisului prin analizarea AUC, având sensibilitate și specificitate scăzută, însă dintre cei trei biomarkeri cea mai mare performanță în diagnostic a obținut-o IL-6. Pe măsură ce pacienții au fost tratați chirurgical și medicamentos, performanța în diagnostic a crescut, în acest caz tot IL-6 a înregistrat cele mai bune performanțe, atât la 24 de ore postoperator, cât și la externare. De asemenea, performanțe crescute pentru valorile la externare au arătat atât PCT, cât și CRP.

Concentrațiile serice foarte crescute ale biomarkerilor la internare ar putea induce ipoteza unui rol util în diagnostic printr-o singură valoare inițială a unui singur biomarker. Performanța în diagnostic a fost mai bună pentru CRP din prisma valorilor medii, dar din prisma valorilor în dinamică, IL-6 a fost mai cea mai performantă în diagnostic. Astfel, se observă că asocierea dintre valorile IL-6 și CRP a avut cea mai bună performanță în diagnostic, dar cu siguranță asocierea cu PCT a mărit aria de certitudine în diagnostic. Lee EH et al susțin că CRP sau PCT singure au limitări în diagnosticul infecției și în severitatea acesteia și recomandă asocierea acestora cu IL-6 pentru o mai bună utilitate în evaluarea stării infecțioase sau

inflamatorii în mod corespunzător și în timp util [209]. Zeng G et al au relatat că asocierea biomarkerilor PCT, CRP și IL-6 a crescut sensibilitatea și specificitatea în diagnostic [213].

În studiul nostru CRP s-a corelat mai bine cu starea la externare a pacienților, fiind cea mai utilă în prognosticul sepsisului comparativ cu PCT și IL-6 care s-au corelat mai slab cu starea la externare a pacienților. Conform cu studiul nostru, Ryoo SM et al relevă că CRP a fost mai predictivă decât PCT, iar creșterea atât a CRP, cât și a PCT a fost asociată cu cea mai mare rată a mortalității [214]. Anush MM et al au concluzionat că monitorizarea în serie a CRP ajută la stabilirea prognosticului și la prezicerea posibilului rezultat chiar și în a treia zi de spitalizare [215]. Devran O et al au relevat că CRP pare a fi un predictor al mortalității la fel de valoros ca și scorul SOFA [216]. În acest caz suntem în acord cu studiul lui Devran O et al, deoarece și în cazul nostru CRP a fost aproximativ la fel de eficient în prognostic precum scorul SOFA care a avut o corelație puternică cu starea la externare a pacienților, mai bună comparativ cu scorul APACHE II.

Faptul că valorile biomarkerilor de la internare au înregistrat corelații slabe cu starea la externare, sugerează ipoteza că nivelurile serice de la internare ale biomarkerilor inflamatori nu pot avea un rol prognostic, în loc de valorile inițiale, valorile măsurate la câteva zile de la internare pot fi mai utile în evaluarea răspunsului la tratament și în rezultatul sepsisului. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea nivelului inițial al oricărui biomarker ca indicator cert al prognosticului.

Analiza Cox regression a inclus multivariabilele PCT, CRP, IL-6, NLR, WBC, SOFA, APACHE II, MODS și CCI. Dintre acestea doar CRP, IL-6, NLR, SOFA, MODS și CCI s-au dovedit a fi predictorii independenți ai mortalității la 28 de zile. Creșterea scorului SOFA a crescut riscul de mortalitate la 28 de zile cu 18%, prezența oricărei comorbidități a crescut riscul cu aproximativ 15%, iar apariția MODS a crescut riscul de aproximativ 2,5 ori. Prezența comorbidităților, creșterea scorului SOFA și a biomarkerilor CRP, IL-6 și NLR ar putea fi factori de risc ai apariției MODS la pacienții cu sepsis chirurgical. Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier a aratat că mortalitatea la 28 de zile a fost mai crescută în grupul cu șoc septic comparativ cu grupul cu sepsis, care a înregistrat un risc de mortalitate la 28 de zile de 1,5 ori mai mare față de grupul cu sepsis. Probabilitatea de supraviețuire la 28 de zile pentru pacienții în stadiul de sepsis a fost cu 34% mai mare decât în șocul septic, iar din momentul trecerii pacienților în stadiul de șoc septic șansele de supraviețuire s-au diminuat cu 51%.

Ideea de asociere a biomarkerilor pentru creșterea eficienței atât a diagnosticului cât și a prognosticului sepsisului a condus la numeroase cercetări pentru “soluționarea biomarkerului

ideal”, însă acest deziderat a rămas încă în stadiul de pionerat. În foarte puține cercetări s-au combinat diverși biomarkeri și anume: PCT, BNP și limfocite % pentru diagnosticul sepsisului chirurgical [217]; PCT, sTREM-1 și indexul PMN-CD64 pentru diagnosticul sepsisului [218]; PCT, hs-CRP și sCD14-ST pentru prognosticul sepsisului pediatric [219] și sCD14-ST, MPV și lactatul pentru prezicerea mortalității sepsisului [220]; și doar două studii din întreaga literatură s-au axat pe combinarea dintre biomarkeri și scorurile de severitate, acestea fiind: PCT, CRP și scorul SOFA în diagnosticul sepsisului [221]; vârsta, subscorurile SOFA (scorul Glasgow, bilirubina) și IL-6 în predicția mortalității din sepsis [222]. În contextul rezultatelor moderate ale biomarkerilor analizați și prin faptul că în acest sector de cercetare predominat de biomarkeri nu s-a pus accentul pe bioscoruri ca unelte de diagnostic și prognostic, am decis asocierea biomarkerilor (PCT, NLR, INR, creatinină) și a scorurilor de severitate (SOFA și CCI) din care s-au desprins bioscorurile ESD, SPS și SPSC.

La evaluarea bioscorurilor în performanța diagnosticului, am constatat o capacitate crescută de discriminare a sepsisului pentru ESD (AUC = 0,921; sensibilitate 76,4%; specificitate 90%), dar atât bioscorul SPS (AUC = 0,930; sensibilitate 94,5%; specificitate 74,3%), cât și bioscorul SPSC (AUC = 0,942; sensibilitate de 83,6%; specificitate 91,4%) au înregistrat performanțe ușor mai crescute decât ESD. Astfel, cea mai mare performanță în diagnostic a avut-o bioscorul SPSC, însă timpul de analizare și interpretare nu îl recomandă ca uneltă de diagnostic precoce la sosirea pacientului în UPU, ESD fiind unicul bioscor pentru diagnosticul precoce în cercetarea noastră, deoarece nu este dependent de scorul SOFA care de obicei se calculează în secția de ATI și poate fi aplicat rapid în urma analizării biomarkerilor din care este alcătuit.

Analiza prin corelația Pearson dintre bioscorurile create și starea pacienților la externare a indicat o corelație mai puternică pentru bioscorurile SPS ( $r = 0,739$ ;  $p < 0,001$ ) și SPSC ( $r = 0,767$ ;  $p < 0,001$ ) create în scop prognostic, comparativ cu bioscorul ESD ( $r = 0,402$ ;  $p < 0,001$ ) creat în scop diagnostic. Dintre bioscorurile create în scop prognostic, SPSC (care include în plus indexul CCI) s-a corelat mai puternic cu starea la externare a pacienților decât SPS, iar în acest sens, bioscorul SPSC a fost cel mai eficient în prognosticul rezultatului pacientului cu sepsis chirurgical.

În analiza mortalității la 28 de zile prin curba de supraviețuire Cox regression ce a inclus cele trei bioscoruri, s-a observat că doar bioscorurile SPS și SPSC au fost un predictor independent al mortalității la 28 de zile și orice creștere a acestor bioscoruri a crescut riscul mortalității la 28 de zile cu 28-29%. Astfel, coroborând corelația dintre bioscoruri cu starea

pacienților la externare și curba de supraviețuire Cox regression, apreciem că atât SPS cât și SPSC pot fi aplicate cu succes în prognosticul pacientului cu sepsis chirurgical.

În urma analizării bioscorurilor am stabilit intervalele de diagnostic și prognostic, astfel: ESD (0 – 2, aparent sănătos, fără sepsis; 3 – 9, sepsis; 10 – 16, șoc septic); SPS (0 – 2, fără risc, 0%; 3 – 11, risc scăzut, 1,0 - 28,0%; 12 – 23, risc moderat, 29,0 - 56,0%; 24 – 36, risc crescut, 57,0 - 100%); SPSC (0 – 2, fără risc, 0%; 3 – 14, risc scăzut, 1,0 - 29,0%; 15 – 28, risc moderat, 30,0 - 58,0%; 29 – 73, risc crescut, 59,0 - 100%).

Am comparat bioscorul ESD (AUC = 0,921; sensibilitate 76,4% și specificitate 90%) cu bioscorul (CRP, PCT și SOFA) efectuat de Yang Y et al (AUC = 0,790; sensibilitate 78,5% și specificitate 70%) [221] și am observat că ESD a fost mult mai performant în diagnostic. De asemenea, bioscorurile SPS (AUC = 0,930; sensibilitate 94,5% și specificitate 74,3%) și SPSC (AUC = 0,942; sensibilitate 83,6% și specificitate 91,4%) au fost mai performante în prognostic comparativ cu bioscorul (IL-6, vârsta și subscorurile SOFA) efectuat de Shukeri WFWM et al (AUC = 0,814; sensibilitate 80,4% și specificitate 69,9%) [222]. Această comparație a creat premiza că bioscorurile noastre sunt cele mai performante în diagnosticul și prognosticul sepsisului din întreaga literatură până la momentul actual.

Cele 3 bioscoruri cercetate sunt unice, putând fi aplicate cu succes în UPU, secțiile chirurgicale sau de ATI, în funcție de specificul fiecăruia. Bioscorurile ESD, SPS și SPSC pot fi puse imediat în practică de către orice clinician care dorește o uneltă utilă în detectarea și prognosticul sepsisului, însă ca orice cercetare originală, necesită studii de validare multicentrice prin cohorte mai numeroase.

## VI. CONCLUZII

1. La analizarea fiecărui biomarker inflamator în parte (procalcitonină, proteina C reactivă și interleukina-6), am constatat o capacitate moderată a acestora, atât în diagnostic, cât și în prognosticul pacienților cu sepsis chirurgical.
2. În urma rezultatelor moderate ale biomarkerilor inflamatori, am căutat o metodă mai sustenabilă de creștere a acurateții diagnosticului și prognosticului sepsisului chirurgical, care s-a concretizat prin implementarea de bioscoruri (realizate printr-o asociere de biomarkeri și scoruri de severitate).
3. Bioscorul de diagnostic precoce al sepsisului chirurgical ESD (Early Sepsis Diagnosis - alcătuit din asocierea procalcitonină, raport neutrofile/limfocite, INR și creatinină) a avut o performanță mai crescută în diagnostic (AUC = 0,921; sensibilitate 76,4% și specificitate 90%), comparativ cu biomarkerii inflamatori, procalcitonină (AUC = 0,622; sensibilitate



87,3% și specificitate 32,9%), proteina C reactivă (AUC = 0,816; sensibilitate 72,7% și specificitate 78,6%) și interleukina-6 (AUC = 0,797; sensibilitate 60% și specificitate 92,9%).

4. Intervalele de diagnostic pentru sepsisul chirurgical au fost identificate pentru bioscorul ESD ca fiind: între 0 și 2 aparent sănătos, fără sepsis, între 3 și 9 sepsis și între 10 și 16 șoc septic.
5. ESD este un bioscor care poate fi aplicat imediat de la prezentarea pacientului în UPU, implicând un timp de prelucrare de maxim 2 ore de la recoltare, fiind o uneltă performantă și utilă în diagnosticul precoce al sepsisului chirurgical.
6. Bioscorurile (Sepsis Prognostic SOFA - alcătuit din asocierea procalcitonină, raport neutrofile / limfocite, INR și scor SOFA) și SPSC (Sepsis Prognostic SOFA and CCI - alcătuit din asocierea procalcitonină, raport neutrofile - limfocite, INR, scor SOFA și indexul Comorbidităților lui Charlson) create în scop prognostic ar putea fi utilizate și în scop diagnostic, însă, recomandăm folosirea lor ca uneltă de diagnostic doar în departamentul de ATI, deoarece timpul și resursele permit aplicarea acestora.
7. Performanța crescută în prognostic a bioscorurilor SPS și SPSC a fost confirmată atât prin rezultatele înalt semnificative obținute în predicția mortalității la 28 de zile prin Cox regression și corelația Pearson, cât și prin aria de sub curba ROC care a relevat o sensibilitate și o specificitate crescută.
8. Bioscorurile de prognostic SPSC (AUC = 0,942) și SPS (AUC = 0,930) au obținut performanțe mai bune în analiza ariei de sub curba ROC comparativ cu scorurile de SOFA (AUC = 0,928) și APACHE II (AUC = 0,918).
9. Bioscorul SPSC (HR = 1,2959; AUC = 0,942; sensibilitate de 83,6%; specificitate 91,4%) a înregistrat performanțe ușor mai crescute în prognosticul sepsisului chirurgical comparativ cu SPS (HR = 1,2838; AUC = 0,930; sensibilitate 94,5%; specificitate 74,3%).
10. Corelația dintre cele două bioscoruri create în scop prognostic (SPSC și SPS) cu starea la externare a pacienților, a fost mai puternică pentru SPSC ( $r = 0,767$ ;  $p < 0,001$ ) comparativ cu SPS ( $r = 0,739$ ;  $p < 0,001$ ).
11. Intervalele de prognostic ale mortalității în sepsisul chirurgical au fost identificate pentru bioscorul SPS ca fiind: între 0 și 2 - fără risc (0%), între 3 și 11 - risc scăzut (1,0 - 28,0%), între 12 și 23 - risc moderat (29,0 - 56,0%) și între 24 și 36 - risc crescut (57,0 - 100%); iar pentru SPSC ca fiind: între 0 și 2 - fără risc (0%), între 3 și 14 - risc scăzut (1,0 - 29,0%), între 15 și 28 - risc moderat (30,0 - 58,0%) și între 29 și 73 - risc crescut (59,0 - 100%).

12. Ca o reflexie finală, în urma cercetării efectuate am ajuns la concluzia că variantele de bioscoruri propuse au următoarele avantaje: costuri reduse; acuratețe crescută în analizare și interpretare; obținere rapidă a rezultatului și semnificație în aprecierea oportunității chirurgicale de urgență; sensibilitate și specificitate foarte crescute; fiabilitate mai crescută în diagnostic / prognostic comparativ cu alte bioscoruri / asocieri de biomarkeri inflamatori; adaptabilitate ca unelte de diagnostic și/sau prognostic în funcție de necesitate; aplicare în cursul evoluției bolii, permițând monitorizarea în dinamică.

## **VII. ORIGINALITATEA STUDIULUI ȘI PERSPECTIVELE PE CARE LE DESCHIDE TEZA DE DOCTORAT**

Este importantă aplicarea în practică a unor bioscoruri ca uneltă de diagnostic precoce, deoarece nerecunoașterea semnelor și simptomelor sepsisului chirurgical la momentul “zero”, duce la decalarea inițierii curei chirurgicale și antibioterapiei, putând provoca agravarea sepsisului și decesul pacienților. Această “provocare” a impus o cercetare continuă de “biomarkeri ideali” pentru a ajuta clinicienii în deciziile terapeutice, fapt care se poate reflecta pozitiv în rezultatele pacienților.

Putem confirma prin această cercetare, că utilizarea bioscorului ESD (Early Sepsis Diagnosis - alcătuit din asocierea procalcitonină, raport neutrofile/limfocite, INR și creatinină) în diagnosticul precoce al sepsisului chirurgical încă din departamentul de urgență, reprezintă o soluție concretă pentru obținerea acestui deziderat.

Pe lângă diagnosticul precoce, interpretarea bioscorurilor de prognostic SPS (Sepsis Prognostic SOFA - alcătuit din asocierea procalcitonină, raport neutrofile/limfocite, INR și scor SOFA) și SPSC (Sepsis Prognostic SOFA and CCI - alcătuit din asocierea procalcitonină, raport neutrofile/limfocite, INR, scor SOFA și indexul Comorbidităților lui Charlson) în contextul patologiei chirurgicale este absolut necesară, pentru a oferi un avantaj în aprecierea riscului de mortalitate din momentul internării pacientului în departamentul de ATI.

Deși am obținut performanțe crescute pentru bioscorurile de prognostic SPS și SPSC, cu sensibilitate de 94% și specificitate de 74%, respectiv 83% și 91%, pe viitor ne propunem continuarea cercetării acestor bioscoruri, țintind o sensibilitate și specificitate cât mai apropiată de 100%, în vederea unui prognostic cât mai performant aplicabil tuturor pacienților cu sepsis chirurgical admiși în departamentul de ATI.

Bioscorurile ESD, SPS și SPSC sunt foarte aproape de “markerul ideal” prin faptul că au sensibilitate și specificitate foarte crescute, conțin biomarkeri avantajoși din punct de vedere economic, sunt ușor și rapid de prelucrat, au stabilitate în eșantioanele recoltate.

Cea mai importantă perspectivă a acestei cercetări pe viitor, este introducerea bioscorurilor ESD, SPS și SPSC într-un ghid / protocol de diagnostic al sepsisului chirurgical, care să producă o îmbunătățire a actualelor protocoale și o contribuție importantă la scăderea ratelor mortalității datorită sepsisului.

### **RECOMANDĂRI DE APLICARE A BIOSCORURILOR ÎN PRACTICĂ**

Simplitatea și rapiditatea analizării biomarkerilor incluși în sistemele de bioscoruri face ca aceste bioscoruri să fie la fel de simplu de aplicat în practica clinică.

Biomarkerii, NLR (obținut din hemoleucogramă), INR și creatinina au costuri rezonabile de prelucrare, iar la ora actuală nu ar trebui să existe spital de urgențe în România care să nu prelucreze PCT.

Pentru bioscorul de diagnostic ESD se vor doza PCT, NLR, INR și creatinina și se va aplica punctajul alocat valorii fiecărui biomarker în parte, adunându-se, și în acest mod, suma totală a valorilor punctajului (valoarea bioscorului) va include sau exclude diagnosticul de sepsis / șoc septic chirurgical. Acest bioscor poate fi aplicat într-un timp foarte scurt de la prezentarea pacientului în UPU, însă nu mai devreme de o oră de la recoltarea sângelui, deoarece sunt necesari pașii pentru obținerea serului (decantare, centrifugare) și analizare. Totuși timpul de la recoltare și până la eliberarea rezultatelor nu ar trebui să depășească 2 ore. Dacă se dorește o analizare mai rapidă, se poate recolta sângele în vacutainer cu dop galben (cu gel și clot activator pentru grăbirea procesului de coagulare) în locul vacutainerului cu dop roșu.

Se indică analizarea bioscorului de diagnostic în dinamică, prima analiză fiind efectuată la prezentarea pacientului la UPU, apoi în funcție de starea clinică a pacientului la câteva ore de la internare / imediat postoperator, apoi la 24 ore postoperator și ori de câte ori o impune starea clinică a pacientului (îmbunătățirea sau înrăutățirea stării clinice).

Bioscorul de diagnostic ESD poate fi transformat cu ușurință în bioscorurile de prognostic SPS și SPSC. În momentul internării pacientului în secția de Terapie Intensivă la bioscorul de diagnostic ESD se poate adăuga în plus scorul SOFA, rezultând astfel valoarea totală a bioscorului de prognostic SPS. Dacă se dorește întărirea bioscorului SPS se va adăuga în plus indexul CCI, rezultând astfel valoarea totală a bioscorului de prognostic SPSC.

Este absolut necesară aplicarea bioscorurilor SPS și SPSC dacă există posibilitatea de analizare și calculare a scorurilor SOFA și CCI, pentru a putea prognoza evoluția pacientului la 28 de zile de la diagnostic.

**BIOSCOR DIAGNOSTIC PENTRU SEPSISUL CHIRURGICAL – ESD (Early Sepsis Diagnosis - PCT, NLR, INR și creatinină)**

<b>ESD (Early Sepsis Diagnosis - PCT, NLR, INR and creatinine)</b>		<b>Punctaj</b>
<b>Concentrația Procalcitoninei (ng/dL)</b>		
<0.5		0
0.5 – 1.99		+1
2 – 9.99		+2
10 – 49.9		+3
≥50		+4
<b>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</b>		
1 – 3.99		0
4 – 5.99		+1
6 – 8.99		+2
9 – 17.99		+3
>18		+4
<b>International Normalised Ratio</b>		
< 1.2		0
1.2 – 1.49		+1
1.5 – 1.99		+2
2 – 4.99		+3
≥ 5		+4
<b>Concentrația Creatininei (mg/dL)</b>		
< 1.2		0
1.2 – 1.99		+1
2 – 3.49		+2
3.5 – 4.99		+3
≥ 5		+4
<b>Scor total</b>		Între 0 și 16
<b>Interpretare</b>		
<b>Punctaj ESD</b>	<b>Diagnostic</b>	
0 - 2	Absența sepsisului	
3 - 9	Sepsis	
10 - 16	Șoc septic	

**BIOSCORURI PROGNOSTICE PENTRU EVOLUȚIA SEPSISULUI CHIRURGICAL  
– SPS (PCT, NLR, INR și scorul SOFA) și SPSC (SPS și CCI)**

<b>SPS (Sepsis Prognostic SOFA - PCT, NLR, INR and SOFA)</b>		<b>Punctaj</b>
<b>Concentrația Procalcitoninei (ng/dL)</b>		
<0.5		0
0.5 – 1.99		+1
2 – 9.99		+2
10 – 49.9		+3
≥50		+4
<b>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</b>		
1 – 3.99		0
4 – 5.99		+1
6 – 8.99		+2
9 – 17.99		+3
>18		+4
<b>International Normalised Ratio</b>		
< 1.2		0
1.2 – 1.49		+1
1.5 – 1.99		+2
2 – 4.99		+3
≥ 5		+4
<b>Valoarea scorului SOFA</b>		0 - 24
<b>Scor total</b>		Între 0 și 36
<b>SPSC (Sepsis Prognostic SOFA and CCI)</b>		
<b>Valoarea bioscorului SPS</b>		0 - 36
<b>Indexul Charlson al Comorbidităților</b>		0 - 37
<b>Scor total</b>		Între 0 și 73
<b>Interpretare</b>		
<b>Punctaj SPS</b>	<b>Rata mortalității</b>	<b>Prognostic</b>
0 - 2	0%	fără risc
3 - 11	1,0 - 28,0%	risc scăzut
12 - 23	29,0 - 56,0%	risc moderat
24 - 36	57,0 - 100%	risc crescut
<b>Punctaj SPSC</b>	<b>Rata mortalității</b>	<b>Prognostic</b>
0 - 2	0%	fără risc
3 - 14	1,0 - 29,0%	risc scăzut
15 - 28	30,0 - 58,0%	risc moderat
29 - 73	59,0 - 100%	risc crescut

## VIII. BIBLIOGRAFIE

Teza de doctorat cuprinde un număr de 223 titluri bibliografice din literatura de specialitate, atât națională cât și internațională.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- 31.** Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States. Analysis of incidence, outcome and associated cost of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303–1310.
- 152.** Firescu D, Serban C, Nechita A, et al. Age influence in the prognosis of bacterial secondary peritonitis. *Rev Chim [internet]* 2017; 68: 1023–1027. <https://doi.org/10.37358/RC.17.5.5603>.
- 153.** Wroblewski M, Mikulowski P. Peritonitis in geriatric patients. *Age Ageing.* 1991;20(2):90-94.
- 205.** Song J, Park DW, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *Bmc Infect Dis.* 2019;19(1):968.
- 206.** Jouffroy R, Parfait PA, Gilbert B, et al. Relationship between prehospital modified Charlson Comorbidity Index and septic shock 30-day mortality. *Am J Emerg Med* 2022; 60:128-133.
- 207.** Póvoa, P., Coelho, L., Dal-Pizzol, F. et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med* 49, 142–153 (2023).
- 208.** Chen CY, Chen YC, Pu HN, et al. Bacteriology of acute appendicitis and its implication for the use of prophylactic antibiotics. *Surg Infect (Larchmt).* 2012; 13(6): 383-390.
- 209.** Lee EH, Lee KH, Song YG, et al. Discrepancy of C-Reactive Protein, Procalcitonin and Interleukin-6 at Hospitalization: Infection in Patients with Normal C-Reactive Protein, Procalcitonin and High Interleukin-6 Values. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(24):7324.
- 210.** Jekarl DW, Lee SY, Lee J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Apr;75(4):342-7.
- 211.** Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 levels act as a diagnostic marker for infection and a prognostic marker in patients with organ dysfunction in intensive care units. *Shock.* 2016;46(3):254–260. doi: 10.1515/cclm-2014-0607.
- 212.** Trásy D, Tánzos K, Németh M, et al. Delta Procalcitonin Is a Better Indicator of Infection Than Absolute Procalcitonin Values in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *J Immunol Res.* 2016;2016:3530752. doi: 10.1155/2016/3530752.
- 213.** Zeng G, Chen D, Zhou R, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Clin Lab Anal.* 2022 Jul;36(7):e24505.
- 214.** Ryoo, S.M., Han, K.S., Ahn, S. et al. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. *Sci Rep* 9, 6579 (2019). doi:10.1038/s41598-019-42972-7.
- 215.** Anush MM, Ashok VK, Sarma RI, et al. Role of C-reactive Protein as an Indicator for Determining the Outcome of Sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2019 Jan;23(1):11-14.
- 216.** Devran O, Karakurt Z, Adıgüzel N, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):47.

217. Liu Z, Chen J, Liu Y, Si X, Jiang Z, Zhang X, Guan X. A simple bioscore improves diagnostic accuracy of sepsis after surgery. *J Surg Res.* 2016;200(1):290-7.
218. Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):65-71. doi: 10.1164/rccm.201201-0037OC.
219. Sakyi SA, Enimil A, Adu DK, et al. Individual and combined bioscore model of presepsin, procalcitonin, and high sensitive C - reactive protein as biomarkers for early diagnosis of paediatric sepsis. *Heliyon.* 2020; 6 (9), e04841.
220. Rondović G, Šurbatović M, Djordjević D, et al. Composite bioscore is superior to routine biomarkers and established scoring systems in predicting mortality in adult critically ill patients with secondary sepsis. *Vojnosanit Pregl* 2021; 78(11): 1173–1184.
221. Yang Y, Xie J, Guo, F, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann. Intensive Care.* 2016;6,51.
222. Shukeri WFWM, Md-Ralib A, Mat-Nor MB. Derivation of a new bioscore for predicting mortality in sepsis. *IMJM.* 2018; 17(Supplementary Issue 1): 40.
223. Tocu G, Tutunaru D, Mihailov R, et al. Particularities of diagnosis in an elderly patient with neglected peritonitis: a case report. *J Int Med Res.* 2022 Aug;50(8):3000605221118705.

#### **Lista lucrărilor științifice cu conținut din teză publicate în reviste de specialitate**

1. **Tocu G**, Mihailov R, Serban C, Stefanescu BI, Tutunaru D, Firescu D. The contribution of Procalcitonin, C-reactive protein and Interleukin-6 in the diagnostic and prognostic of surgical sepsis: observational and statistical study. *J Multidiscip Healthc.* 2023 Aug 15;16:2351-2359. ISSN: 1178-2390. PMID: 37601324. WOS:001054229200001. IF (2022): 3,3. Indexată Science Citation Index Expanded (SCIE), Current Contents/Clinical Medicine, PubMed, PubMed Central, Scopus, Embase, DOAJ, OAIster. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S422359>.
2. **Tocu G**, Stefanescu BI, Serban C, Mihailov R, Niculet E, Tutunaru D, Palivan CC, Rebegea LF, Dumitru M, Firescu D. Correlation Between Serum Procalcitonin Levels and 28-Day Mortality in Patients with Surgical Sepsis and Septic Shock. *Chirurgia (Bucur).* 2023 Apr;118(2):161-169. ISSN: 1221-9118. PMID: 37146193. WOS:000996464800006. IF (2022): 0,6. Indexată Emerging Sources Citation Index (ESCI), PubMed, Scopus, EBSCO, SJR. <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.2838>.
3. **Tocu G**, Tutunaru D, Mihailov R, Serban C, Dimofte F, Niculet E, Tatu AL, Firescu D. Particularities of diagnosis in an elderly patient with neglected peritonitis: a case report. *J Int Med Res.* 2022 Aug;50(8):3000605221118705. ISSN: 0300-0605. PMID: 36003024. WOS:000846930200001. IF (2022): 1,6. Indexată Science Citation Index Expanded (SCIE), Science Citation Index (SCI), PubMed, Medline, Scopus, Embase, Google Scholar, Index Medicus, ProQuest, DOAJ. <https://doi.org/10.1177/03000605221118705>.