

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Multiple Organ Dysfunction Syndrome: literature review

Dainius Misevičius¹, Ignas Floreskul¹, Jokūbas Vitkus¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Sepsis is one of the leading causes of death in the world. According to some authors, about 11 million people worldwide die from sepsis each year, which is about 20% of all deaths. There has long been no consensus on the exact definition of sepsis. According to recent recommendations, sepsis is defined as a life-threatening condition that develops due to an inadequate response to the infection. Usually, several organ systems are involved. The last stage of sepsis is multiple organ dysfunction syndrome. **Aim:** to summarize and provide up-to-date information on the relevance of multiple organ failure syndrome peculiarities of the clinic, diagnostics, treatment of patients, and future prospects. **Method:** literature search in scientific electronic databases PubMed, ScienceDirect, UpToDate. Full-text articles were used for analysis. Publications were selected by keywords: "sepsis", "multiple organ dysfunction", "multiple organ failure". **Results** of the study revealed that no specific treatment has yet been discovered, and mortality from sepsis remains high. It has also been established that the aim is to elucidate a more precise pathogenetic mechanism and to create new therapeutic prevention and treatment options. **Conclusions:** 1. The assessment of damage to different organ systems is individual, so rating scales help in the classification of damage. The principles of diagnosis of the relevant organ system shall be followed in the examination of organ damage. Biological markers to better predict the course of sepsis are being investigated, but they are not yet used in clinical practice. 2. The treatment applied in MODS is based on the general principles: correction of fluid balance, inhibition of inflammation, artificial ventilation, hemodialysis, and other methods aimed at the correction and compensation of impaired function. New therapies directly targeting the pathogenesis of sepsis are still under investigation. 3. The main and most commonly used are SOFA, MODS, and LODS scales. The SOFA scale is most commonly used in clinical work to assess and determine the risk of patient mortality.

Keywords: multiple organ dysfunction syndrome, multiple organ failure, sepsis, sepsis diagnostic, sepsis treatment.

Dauginis organų nepakankamumo sindromas: literatūros apžvalga

Dainius Misevičius¹, Ignas Floreskul¹, Jokūbas Vitkus¹

¹Medicinos akademija, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Sepsis yra viena pagrindinių mirties priežasčių pasaulyje. Kai kurių autorių teigimu kasmet nuo sepsio pasaulyje miršta apie 11 milijonų žmonių, tai sudaro apie 20% visų mirčių. Ilgą laiką nebuvo sutariama dėl tikslaus sepsio apibrėžimo. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, sepsis apibrėžiamas kaip gyvybei grėsminga būklė, kuri vystosi dėl netinkamo organizmo atsako į infekciją. Neretai esant sepsiui pažeidžiamos kelios organų sistemos. Paskutinis sepsio progresavimo etapas yra dauginis organų nepakankamumo sindromas. **Tikslas:** apibendrinti ir pateikti naujausią informaciją apie dauginio organų nepakankamumo sindromo aktualumą, sergančiųjų klinikos, diagnostikos ir gydymo ypatumus bei ateities perspektyvas. **Metodika:** atlikta literatūros paieška mokslinėse elektroninėse PubMed, ScienceDirect, UpToDate ir kitose duomenų bazėse. Analizei buvo naudojami visateksčiai straipsniai. Publikacijos atrinktos pagal raktinius žodžius: „sepsis“, „multiple organ dysfunction“, „multiple organ failure“. **Rezultatai:** tyrimo rezultatai atskleidė, kad vis dar nėra atrasta specifinio gydymo, o mirštamumas nuo sepsio išlieka didelis. Taip pat nustatyta, kad siekiama išsiaiškinti tikslesnį patogenetinį mechanizmą bei sukurti naujų terapinių prevencijos bei gydymo galimybių. **Išvados:** 1. Skirtingų organų sistemų pažeidimo įvertinimas yra individualus, todėl klasifikuojant pažeidimus padeda vertinimo skalės. Tiriant organų pažeidimus laikomasi atitinkamos organų sistemos diagnostikos principų. Tyrinėjami žymenys, kuriais remiantis būtų galima geriau prognozuoti sepsio eigą, tačiau klinikinėje praktikoje jie dar nėra taikomi. 2. DONS taikomas gydymas remiasi bendrais gydymo principais: skysčių balanso korekcija, uždegimo slopinimu, dirbtine ventiliacija, hemodialize ir kitais metodais, nukreiptais į sutrikusios funkcijos korekciją bei kompensavimą. Nauji gydymo metodai, nukreipti tiesiogiai į sepsio patogenezę, dar tik tyrinėjami. 3. Pagrindinės ir dažniausiai naudojamos yra SOFA, MODS bei LODS skalės. Dažniausiai klinikiniam darbe naudojama SOFA skalė, kuria remiantis įvertinama bei nustatoma pacientų mirštamumo rizika. **Raktažodžiai:** dauginis organų nepakankamumo sindromas, sepsis, sepsio diagnostika, sepsio gydymas.

Įvadas

Sepsis yra viena pagrindinių mirties priežasčių pasaulyje. Kai kurių autorių teigimu kasmet nuo sepsio pasaulyje miršta apie 11 milijonų žmonių, tai sudaro apie 20% visų mirčių [1]. Ilgą laiką nebuvo sutariama dėl tikslaus sepsio apibrėžimo. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, sepsis apibrėžiamas kaip gyvybei grėsminga būklė, kuri vystosi dėl netinkamo organizmo atsako į infekciją [2]. Neretai esant sepsiui pažeidžiamos kelios organų sistemos. Paskutinis sepsio progresavimo etapas yra dauginis organų nepakankamumo sindromas (DONS). Esant DONS ženkliai padidėja mirštamumas, kuris, skirtingų autorių duomenimis, svyruoja nuo 11% iki 51% [3,4]. DONS metu nukenčia kraujotakas bei kraujodaros, kvėpavimo, inkstų, virškinimo ir centrinės nervų sistemos. Apie 80% pacientų, stacionarizuotų intensyvios terapijos skyriuje (ITS), nustatomas daugiau nei vieno organo pažeidimas. Dažniausiai pažeidžiama kvėpavimo ir kraujotakos sistemos. Rečiau pasireiškia ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas ir neurologinės funkcijos sutrikimas [5].

Tyrimo tikslas – apibendrinti ir pateikti naujausią informaciją apie dauginio organų nepakankamumo sindromo aktualumą, sergančiųjų klinikos, diagnostikos ir gydymo ypatumus bei ateities perspektyvas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros paieška mokslinėse elektroninėse PubMed, Science direct, UpToDate ir kitose duomenų bazėse. Analizei buvo naudojami visateksčiai straipsniai. Publikacijos atrinktos pagal raktinius žodžius: „sepsis“, „multiple organ dysfunction“, „multiple organ failure“. Peržiūrėta daugiau nei 160 straipsnių, iš kurių atrinkta ir išanalizuota 33. Straipsnyje pateikiama išsami, analizuotos literatūros apie dauginį organų funkcijos nepakankamumo sindromą apžvalga.

Rezultatai ir jų aptarimas

Patogenezė. Sepsis- tai procesas, apimantis daugelį organų ir sistemų tiek ląstelių, tiek molekulių lygyje. Jo metu sutrinka ne tik

uždegiminis atsakas, bet ir imuninė sistema, pažeidžiamos ląstelių mitochondrijos, sukeliama koagulopatija, išbalansuojama neuroendokrininė sistema [6]. Taip pat yra skatinama ląstelių autofagija ir kiti patofiziologiniai procesai, kuriems progresuojant galiausiai sutrinka organo funkcija [7]. Viena iš svarbiausių sepsio patogenezės dalių yra uždegiminio atsako sutrikimas. Po to kai makrofagai fagocituoja patogenus yra išskiriamas didelis uždegimą skatinančių citokinų kiekis. Tai gali iššaukti didelį citokinų išsiskyrimą, dar vadinamą citokinų audra, ir aktyvuoti vidinę imuninę sistemą [8]. Taip pat šio proceso metu suaktyvėja koaguliacija, sukeliama kraujagyslių endotelio disfunkcija. Pro jį lengviau prasiskverbiam įvairios kraujagyslėse esančios medžiagos bei baltymai, kurie patenka į ekstraląstelinį skystį taip sukeldami edemas ir mikrocirkuliacijos sutrikimus. Dėl sumažėjusio deguonies patekimo į ląsteles sutrinka ląstelių metabolizmas, nepagaminama pakankamai energijos, ko pasekoje sukeliamas oksidacinis stresas [9]. Suaktyvėjus oksidacinio streso procesams susidaro sąlygos organų bei imuninių ląstelių apoptozei. Tai ilgai sukelia organų funkcijos sutrikimus, kuriems progresuojant pacientai gali mirti [9,10]. Dėl sutrikusios krešėjimo sistemos funkcijos taip pat gali būti sustiprinamas imuninis atsakas bei palengvėti kraujagyslių spindį siaurinančių trombozų formavimasis, tai ilgai sutrikdo audinių ir organų funkcijas [11]. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta ir endoplazminio tinklo svarba sepsio ir DONS metu. Yra nustatyti žymenys (Gliukozės reguliuojamas baltymas 94, kaspazė-12 bei kiti), kurių kiekis yra tiesiogiai susijęs su organo funkcijos sutrikimo laipsniu. Tai suteikia naujų galimybių tiek siekiant apsaugoti nuo sepsio, tiek jį gydant [12].

Diagnostikos ir gydymo ypatumai

Pažeidus skirtingą organų sistemą nustatomi skirtingi simptomai. Jų sutrikimams gydyti taip pat reikalingi skirtingi metodai ir intervencijos, todėl toliau atskirai aptariami skirtingų organų sistemų diagnostiniai ir gydymo ypatumai.

Kvėpavimo sistemos sutrikimas. Pagrindiniai nustatomi simptomai esant kvėpavimo sistemos sutrikimams sepsio metu yra hipoksemija ir sutrikusi dujų apykaita alveolėse. Pati sunkiausia šių simptomų išraiška yra ūmus respiracinis distreso sindromas (ŪRDS) [13]. Jam būdingi radiologiniai infiltraciniai pokyčiai plaučiuose, nesusiję su širdies nepakankamumu, ir progresuojantis dujų apykaitos sutrikimas, kuris dažniausiai sąlygoja mechaninės ventiliacijos

poreikį. Taip pat esant ŪRDS gali paryškėti hiperkapnija, hipoksemija, sumažėti plaučių tūriai bei pablogėti prisitaikymas.

Kol kas medikamentinis gydymas, nukreiptas į patogenetinį ŪRDS mechanizmą, nepadaeda reikšmingai sumažinti mirštamumo [14]. Šiuo metu daugiausiai dėmesio skiriama plaučių tausojančiai ventiliacijai. Taip pat siekiama sumažinti jatrogeninius veiksnius, galinčius sužaloti plaučius juos mechaniškai ventiliuojant, mažinami kvėpuojamieji tūriai. Be to yra stengiamasi užtikrinti tinkamą paciento slaugą gulimoje padėtyje bei taikyti adekvatų palaikomą gydymą [15].

Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas.

Vertinant širdies ir kraujagyslių sistemą dažniausiai nustatoma hipotenzija, hemodinaminis nestabilumas ir distribucinis šokas [16]. Vis dažniau akcentuojama mikrocirkuliacijos svarba sepsio bei DONS metu. Padidėjus kapiliarų endotelio pralaidumui sutrikdoma organų perfuzija bei sumažėja cirkuliuojančio kraujo tūris. Taip pat dažnai nustatomas laikinas kairio skilvelio sistolinės ir diastolinės funkcijos sutrikimas [17]. Gydant kardiovaskulinės sistemos sutrikimus steroidais, aktyvuotu C baltymu ar imunoglobulinais nebuvo gauta reikšmingai geresnių rezultatų mažinant mirštamumą. Kol kas efektyviausias gydymas yra efektyvus pirminės priežasties nustatymas ir greitas bei agresyvus jos gydymas. Svarbu užtikrinti tinkamą skysčių balansą, tam naudojant kristaloidų bei koloidų tirpalus ar jų derinius. Audinių perfuzijai gerinti gali būti skiriami vazopresoriai [18].

Inkstų funkcijos sutrikimas. Inkstų funkcijos sutrikimas esant sepsiui ar DONS pasireiškia oligurija bei anurija. Inkstų veikla sepsio metu sutrinka iki 50% pacientų [19]. Inkstų funkcija gali sutrikti dėl hipotenzijos sąlygotos hipoperfuzijos ar nenustatant jokių inkstų perfuzijos sutrikimų [20]. Pokyčiai pasireiškia anksti, dar pačioje sepsio pradžioje. Greitam veiklos sutrikimui įtakos turi mikrotrombozų formavimasis inkstų kraujagyslėse bei sulėtėjusi inkstų kraujotaka dėl padidėjusio santykinio kraujo klampumo, kuomet jame sumažėja vandens kiekis ir labiau vyrauja eritrocitai bei leukocitai. Taip pat įtakos turi ir inkstų parenchimos pokyčiai, kai padidėja parenchimos vidinis spaudimas dėl audinių edemos. Nustatant inkstų funkcijos pokyčius svarbiausias žymuo išlieka kreatininas [21]. Gydymas esant inkstų funkcijos sutrikimams sepsio ir DONS metu yra sudėtingas ir apima medikamentines, nemedikamentines bei intervencines priemones.

Svarbu užtikrinti tinkamą skysčių balansą, skirti diuretikus, kuomet jis yra per didelis. Reikia nuolatos kontroliuoti hiperglikemiją, kadangi dideli gliukozės kiekiai toksiškai veikia inkstų parenchimą. Be to svarbu užtikrinti tinkamą elektrolitų balansą organizme. Hemodializė svarbi šalinant uždegimą skatinančius citokinus. Pacientams visuomet turi būti užtikrinama tinkama mityba, apribotas baltymų suvartojimas, jis neturėtų viršyti 0,8-1 g/kg per dieną [22].

Hematologinės sistemos sutrikimai. Esant sepsiui dažnai nustatoma leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos bei koaguliacinės sistemos pakitimai. Svarbiausia iš jų yra koaguliacinė sistema. Vystantis sepsiui pasireiškia hiperkoaguliacinė būklė, kurios metu sumažėja trombocitų skaičius, krešumo faktorių aktyvumas ir išsivysto diseminuota intravazalinė koaguliacija (DIK). Dažniausiai šiai būklei koreguoti yra vartojamas antitrombinas, trombomodulinas bei heparinas. Antitrombinas metaanalizės duomenimis parodė teigiamą poveikį išgyvenamumui. Trombomodulino ir heparino nauda išgyvenamumui išlieka diskutuotina [23].

Virškinimo sistemos sutrikimai. Šios sistemos sutrikimų pasireiškimas yra labai įvairus. Gali būti nustatoma žarnų motorikos sutrikimai, ūmus beakmenis cholecistitas, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos su kraujavimu bei kiti sutrikimai. Jiems nustatyti gali būti naudojami laboratoriniai bei vaizdiniai ar instrumentiniai tyrimų metodai, atitinkantys įtariamą būklę. Tačiau manoma, kad šios būklės ir joms esant atsirandantys pokyčiai yra mažiau reikšmingi lyginant su tais, kurie vyksta mikrolygyje. Dėl sutrikusios žarnos sienelės funkcijos bei imuninės sistemos pokyčių, žarnyne susiformuoja pakitusi mikrobiota, kurios nebegali sukontroliuoti imuninė sistema. Taip patogenams bei jų produktams sudaromos sąlygos patekti į ekstraląstelinį tarpą ir vėliau plisti limfinėje sistemoje [24]. Specifinio gydymo, siekiant išvengti žarnyno pokyčių vis dar trūksta. Kitos ligos ir pakitimai yra gydomi pagal jiems nustatytas gydymo gaires. Tamiya ir

kiti bendraautorai nustatė, kad ankstyvas enterinis maitinimas yra pranašesnis nei parenterinis ir, jeigu yra pakankamas, sumažina bendrą mirtingumą [25].

Neurologinės sistemos sutrikimai. Neurologiniai sutrikimai yra vieni iš rečiausiai nustatomų esant DONs. Jų paplitimas siekia apie 10%, o juos nustačius mirštamumas siekia 50% [26]. Pacientams, kuriems jie pasireiškia, būdingas miego ritmo sutrikimas, deliras, haliucinacijos, ažitacija. Šių sutrikimų diagnostika apsiriboja klinikiniu ištyrimu. Vieni iš sunkiausių neurologinių sutrikimų esant sepsiui yra polineuropatija bei polimiopatija. Polineuropatijos išsivystymui svarbus yra sukėlėjo tipas, hiperglikemija, gydymas sisteminiiais steroidais. Visi šie veiksniai padidina riziką išsivystyti polineuropatijai [27]. Gydant neurologinius sutrikimus svarbiausia yra juos laiku pastebėti, kadangi pažeidimai, kuriuos jie sukelia, dažnai yra negrįžtami. Taip pat labai svarbu pastebėti ir pradėti gydyti galimas sepsio priežastis, kadangi specifinio gydymo galimybės gydant neurologinius sutrikimus yra ribotos. Pažymėtina, kad benzodiazepinų grupės preparatai neturėtų būti skiriami esant neurologiniams sutrikimams [28].

Sutrikimų įvertinimas. Organų funkcijų sutrikimai gali būti objektyvizuoti naudojantis įvairiomis skalėmis. Pagrindinės ir dažniausiai naudojamos yra šios: SOFA (angl. *Sequential Organ Failure Assesment*), MODS (angl. *Multiple Organ Dysfunction Score*) bei LODS (angl. *Logistic Organ Dysfunction Score*) [29]. Visos šios skalės vertina pagrindines organų sistemas: kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių, neurologinę, šlapimo, hematologinę bei virškinimo. Objektyviai įvertinus organų pažeidimą, naudojant atitinkamas skales galima geriau suprasti, kokio sunkumo šiuo metu yra paciento būklė ir kokios jo tolimesnės išgyvenimo galimybės [30]. Populiariausias metodas įvertinti pacientų ligotumą ir skirtingų organų sistemų pažeidimą išlieka SOFA skalė (1 lentelė).

1 lentelė. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skalė [31]

Organų sistema	Rezultatai	SOFA balas
Bilirubino koncentracija $\mu\text{mol/l}$	<20 20-32 33-101 102-204 >204	0 1 2 3 4
Neurologinės sistemos vertinimas (Glasgow komos skalė)	15 13-14 10-12 6-9 <6	0 1 2 3 4
Inkstai: kreatinino koncentracija $\mu\text{mol/l}$	<110 110-170 171-299 300-440 >440	0 1 2 3 4
Kraujo krešėjimas: Trombocitų skaičius $10^9/\text{ml}$	>150 <150 <100 <50 <20	0 1 2 3 4
Kvėpavimas: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	>400 <400 <300 <200 <100	0 1 2 3 4
Kardiovaskulinė: hipotenzijos lygis	Nėra Vidutinis arterinis spaudimas <70 Dopaminas <5 $\mu\text{g/kg/min}$ arba dobutaminas Dopaminas >5 $\mu\text{g/kg/min}$ arba Adrenalinas/Noradrenalinas <0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ Dopaminas >15 $\mu\text{g/kg/min}$ arba Adrenalinas/Noradrenalinas >0,1 $\mu\text{g/kg/min}$	0 1 2 3 4

Ateities perspektyvos. Šiuo metu sepsio diagnostika yra paremta klinikiniais kriterijais. Metodų, kurie galėtų išskirti pacientus pagal numatomus biocheminius ar imunologinius pokyčius, vis dar trūksta [7]. Išlieka daug neatsakytų klausimų apie sepsio patogenezę, todėl nėra ir vieno medikamento ar jų grupės, kuri būtų nukreipta į sepsio patogenetinį mechanizmą [12,29,32]. Aktyviai atliekami tyrimai ieškant naujų biologinių žymenų, vienas jų daug žadantis cf (angl. Cell-free) DNR žymuo, kuris galėtų parodyti ląstelių pažeidimo dydį esant sunkioms sepsio formoms. Taip pat atliekama vis daugiau tyrimų siekiant atrasti specifinį gydymą, kuris padėtų suvaldyti uždegiminio proceso sutrikimus. Tarp tyrinėjamų medikamentų yra eritoranas, afelimomabas ir kiti medikamentai, nukreipti į imunomoduliatorių aktyvumą [32,33]. Numatoma, kad ateityje sepsio bei DONS gydymas ir diagnostika turėtų būti individualūs ir specifiški kiekvienam pacientui. Pacientų ištyrimas turėtų būti nukreiptas į specifinių žymenų bei pokyčių paiešką, kuriais remiantis būtų parenkamas gydymas. Tokios naujovės diagnostikos ir gydymo srityje ateityje turėtų ženkliai sumažinti sergamumą bei mirštamumą nuo sepsio net ir tiems pacientams, kuriems nustatomi kritiniai pakitimai [31-33].

Išvados

1. Skirtingų organų sistemų pažeidimo įvertinimas yra individualus, todėl klasifikuojant pažeidimus padeda vertinimo skalės. Tiriant organų pažeidimus laikomasi atitinkamos sistemos diagnostikos principų. Tyrinėjami žymenys, kuriais remiantis būtų galima geriau prognozuoti sepsio eigą, tačiau klinikinėje praktikoje jie dar nėra taikomi.
2. DONS taikomas gydymas remiasi bendrais gydymo principais: skysčių balanso korekcija, uždegimo slopinimu, dirbtine ventilacija, hemodialize ir kitais metodais, nukreiptais į sutrikusios funkcijos korekciją bei kompensavimą. Nauji gydymo metodai, nukreipti tiesiogiai į sepsio patogenezę, dar tik tyrinėjami.
3. Pagrindinės ir dažniausiai naudojamos yra SOFA, MODS bei LODS skalės. Dažniausiai klinikiniam darbe naudojama SOFA skalė, kuria remiantis įvertinama bei nustatoma pacientų mirštamumo rizika.

Apibendrinimas

Dauginio organų nepakankamumo metu sutrinka kelių organų veikla bei funkcijos, todėl pacientams svarbus tinkamas kompleksinis gydymas, kuris sumažintų mirštamumą bei pagerintų gyvenimo kokybę. Skirtingų organų sistemos pažeidimo įvertinimas kiekvienu atveju yra individualus, todėl juos klasifikuojant padeda įvairios vertinimo skalės. Dažniausiai naudojama ir labiausiai paplitusi intensyvios terapijos gydytojų praktikoje yra SOFA skalė. Naudojant šią skalę yra įvertinamos šešios pagrindinės organų sistemos ir pagal gaunamą balą įvertinama bei nustatoma pacientų mirštamumo rizika. Kadangi šiuo metu vis dar nėra atrastų specifinių biologinių žymenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti specifinį sepsio tipą, jam gydyti taikomas gydymas remiasi bendrais gydymo principais: skysčių balanso korekcija, uždegimo slopinimu, dirbtine ventilacija, hemodialize ir kitais metodais. Vyksta daug tyrimų siekiant nustatyti žymenis, kuriais remiantis būtų galima geriau prognozuoti sepsio eigą. Taip pat tyrimai vyksta ir gydymo srityje, kur bandoma išsiaiškinti tikslesnį patogenezinį mechanizmą bei sukurti į jį nukreiptą specifinį gydymą.

Literatūra

1. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., Lozano, R., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*, 395(10219), 200–211.
2. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.
3. van Wagenberg, L., Witteveen, E., Wieske, L., & Horn, J. (2020). Causes of Mortality in ICU-Acquired Weakness. *Journal of intensive care medicine*, 35(3), 293–296.

4. van Vught, L. A., Klein Klouwenberg, P. M., Spitoni, C., Scicluna, B. P., Wiewel, M. A., Horn, J., Schultz, M. J., Nürnberg, P., Bonten, M. J., Cremer, O. L., van der Poll, T., & MARS Consortium (2016). Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*, 315(14), 1469–1479.
5. Guirgis, F. W., Brakenridge, S., Sutchu, S., Khadpe, J. D., Robinson, T., Westenbarger, R., Topp, S. T., Kalynych, C. J., Reynolds, J., Dodani, S., Moore, F. A., & Jones, A. E. (2016). The long-term burden of severe sepsis and septic shock: Sepsis recidivism and organ dysfunction. *The journal of trauma and acute care surgery*, 81(3), 525–532.
6. Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i1585.
7. van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P., & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature reviews. Immunology*, 17(7), 407–420.
8. Sungurlu, S., Kuppy, J., & Balk, R. A. (2020). Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis. *Critical care clinics*, 36(2), 255–265.
9. Chousterman, B. G., Swirski, F. K., & Weber, G. F. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in immunopathology*, 39(5), 517–528.
10. Minasyan H. (2017). Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *Journal of critical care*, 40, 229–242.
11. Greco, E., Lupia, E., Bosco, O., Vizio, B., & Montrucchio, G. (2017). Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2200.
12. Jiao G, Hao L, Wang M, Zhong B, Yu M, Zhao S, Wang P, Feng R, Tan S, Chen L. Upregulation of endoplasmic reticulum stress is associated with diaphragm contractile dysfunction in a rat model of sepsis. *Mol Med Rep*. 2017 Jan;15(1):366-374. doi: 10.3892/mmr.2016.6014. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27959404.
13. Xu, Z., Huang, Y., Mao, P., Zhang, J., & Li, Y. (2015). Sepsis and ARDS: The Dark Side of Histones. *Mediators of inflammation*, 2015, 205054.
14. Meduri, G. U., Bridges, L., Shih, M. C., Marik, P. E., Siemieniuk, R., & Kocak, M. (2016). Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive care medicine*, 42(5), 829–840.
15. Thompson, B. T., Chambers, R. C., & Liu, K. D. (2017). Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine*, 377(6), 562–572.
16. Donati, A., Carsetti, A., & Damiani, E. (2016). The role of cardiac dysfunction in multiorgan dysfunction. *Current opinion in anaesthesiology*, 29(2), 172–177.
17. Lelubre, C., & Vincent, J. L. (2018). Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nature reviews. Nephrology*, 14(7), 417–427.
18. Simko, L. C., & Culleiton, A. L. (2020). Cardiogenic shock with resultant multiple organ dysfunction syndrome. *Nursing*, 50(7), 54–60.
19. Poston, J. T., & Koyner, J. L. (2019). Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ (Clinical research ed.)*, 364, k4891.
20. Gómez, H., & Kellum, J. A. (2016). Sepsis-induced acute kidney injury. *Current opinion in critical care*, 22(6), 546–553.
21. Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney international*, 96(5), 1083–1099.
22. Levey, A. S., & James, M. T. (2017). Acute Kidney Injury. *Annals of internal medicine*, 167(9), ITC66–ITC80.
23. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Feb;46(1):89-95. doi: 10.1055/s-0039-1694995. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31443111.
24. Fay, K. T., Ford, M. L., & Coopersmith, C. M. (2017). The intestinal microenvironment in sepsis. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(10 Pt B), 2574–2583.

25. Tamiya, H., Yasunaga, H., Matusi, H., Fushimi, K., Akishita, M., & Ogawa, S. (2015). Comparison of short-term mortality and morbidity between parenteral and enteral nutrition for adults without cancer: a propensity-matched analysis using a national inpatient database. *The American journal of clinical nutrition*, 102(5), 1222–1228.
26. Chung, H. Y., Wickel, J., Brunkhorst, F. M., & Geis, C. (2020). Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia?. *Journal of clinical medicine*, 9(3), 703.
27. Tauber, S. C., Djukic, M., Gossner, J., Eiffert, H., Brück, W., & Nau, R. (2021). Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(2), 215–231.
28. Senger, D., & Erbguth, F. (2017). Critical-illness-Myopathie und -Polyneuropathie [Critical illness myopathy and polyneuropathy]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 112(7), 589–596.
29. Ferreira, A. M., & Sakr, Y. (2011). Organ dysfunction: general approach, epidemiology, and organ failure scores. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 32(5), 543–551. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287862>
30. Napolitano L. M. (2018). Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surgical infections*, 19(2), 117–125.
31. Lambden, S., Laterre, P. F., Levy, M. M., & Francois, B. (2019). The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical care (London, England)*, 23(1), 374.
32. Rello, J., Valenzuela-Sánchez, F., Ruiz-Rodríguez, M., & Moyano, S. (2017). Sepsis: A Review of Advances in Management. *Advances in therapy*, 34(11), 2393–2411.
33. Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5376.