

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị nhưng tỷ lệ tử vong của bệnh nhân sau phẫu thuật nhiễm khuẩn ổ bụng nặng còn ở mức cao từ 30 - 60%. Đánh giá mức độ nặng và đáp ứng điều trị sau can thiệp phẫu thuật là rất quan trọng nhằm tối ưu hóa liệu pháp điều trị, góp phần giảm biến chứng, tử vong. Một số thang điểm như SOFA và APACHE II có giá trị trong tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, tuy nhiên các thang điểm này cần tính toán khá phức tạp. Gần đây, nhiều dấu ấn sinh học được nghiên cứu ứng dụng trong điều trị nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn. Trong đó, procalcitonin (PCT) đã được chứng minh có giá trị khá đặc hiệu chẩn đoán và tiên lượng nhiễm khuẩn. Ngoài ra, thay đổi nồng độ của PCT trong quá trình điều trị có giá trị cao trong tiên lượng đáp ứng điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Tuy nhiên, các nghiên cứu về nồng độ PCT ở bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng còn được ít được thực hiện cả trong và ngoài nước. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu sự biến đổi và giá trị tiên lượng của procalcitonin huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ổ bụng”** nhằm các mục tiêu như sau:

- 1. Đánh giá biến đổi nồng độ procalcitonin và mối liên quan với nhiệt độ, bạch cầu, CRP ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ổ bụng.*
- 2. Đánh giá giá trị nồng độ và độ thanh thải PCT so với lactat, điểm APACHE II và SOFA trong tiên lượng tử vong và biến chứng ở các bệnh nhân này.*

1. Tính cấp thiết

Các triệu chứng lâm sàng thường dùng để chẩn đoán và theo dõi nhiễm khuẩn như sốt, mạch nhanh, nhịp tim nhanh, tăng bạch cầu là

rất ít đặc hiệu cho nhiễm khuẩn ở các bệnh nhân sau phẫu thuật nhiễm khuẩn ổ bụng. Các thang điểm như SOFA và APACHE II có giá trị trong tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng nhưng cần tính toán khá phức tạp. Nghiên cứu các dấu ấn sinh học như PCT trong tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật là rất cần thiết, góp phần giúp cải thiện hiệu quả điều trị, giảm biến chứng và tử vong cho bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng sau phẫu thuật ổ bụng.

2. Những đóng góp khoa học của luận án

- Là một trong ít công trình nghiên cứu về giá trị của PCT trong tiên lượng nhiễm khuẩn nặng ngoại khoa mà đặc biệt là nhiễm khuẩn ổ bụng. Luận án đã có khái quát được sự biến đổi của PCT sau can thiệp phẫu thuật nhiễm khuẩn ổ bụng và liên quan giữa PCT với các thông số đáp ứng viêm như nhiệt độ, bạch cầu và CRP.

- Luận án cũng đã chứng minh sự biến đổi PCT qua quá trình điều trị được thể hiện bởi độ thanh thải PCT là thông số có giá trị tốt hơn so với nồng độ PCT ban đầu trong tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật. Độ thanh thải PCT có giá trị tiên lượng tương đương điểm APACHE II và SOFA và là yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng sau phẫu thuật.

- Kết quả nghiên cứu có thể ứng dụng trong thực hành điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng sau phẫu thuật, là cơ sở cho các hướng nghiên cứu khác ứng dụng PCT trong tiên lượng và điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng nói chung và nhiễm khuẩn ổ bụng nói riêng.

3. Bố cục của luận án

Luận án có 128 trang, chưa kể phụ lục và tài liệu tham khảo. Bao gồm các phần: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan (34 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (20 trang), kết quả nghiên cứu (32 trang), bàn

luận (37 trang), kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang). Luận án có 41 bảng, 6 hình, 26 biểu đồ, 01 sơ đồ và 173 tài liệu tham khảo.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. NHIỄM KHUẨN NGOẠI KHOA

1.1.1. Các định nghĩa chung về nhiễm khuẩn

- Hội chứng nhiễm khuẩn (sepsis) là một đáp ứng toàn thân do nhiễm vi khuẩn gây bệnh

- Nhiễm khuẩn nặng (NKN) (severe sepsis) là tình trạng nhiễm khuẩn có rối loạn chức năng cơ quan.

- Sốc nhiễm khuẩn (SNK) (septic shock) khi huyết áp tâm thu < 90 mm Hg và không đáp ứng với bù dịch đơn thuần.

1.1.2. Các cập nhật về định nghĩa NKN và SNK năm 2016

- Thống nhất bỏ thuật ngữ “severe sepsis” vì bản thân từ “sepsis” đã mang ý nghĩa là tình trạng nhiễm khuẩn nặng.

- Nhiễm khuẩn nặng (sepsis) là tình trạng rối loạn chức năng cơ quan với SOFA ≥ 2 do đáp ứng đối với nhiễm khuẩn.

- Sốc nhiễm khuẩn (SNK) khi cần thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trung bình ≥ 65 mmHg và lactat > 2 mmol/l (>18mg/dl) sau khi đã bù đầy đủ thể tích tuần hoàn.

1.1.3. Nhiễm khuẩn ngoại khoa (surgical infection)

1.1.4. Nhiễm khuẩn ổ bụng (NKOB)

NKOB là sự nhiễm khuẩn của bất kỳ một cơ quan nào trong ổ bụng và thường liên quan đến phúc mạc bao bọc xung quanh tạng đó. NKOB nặng được định nghĩa là tình trạng NKOB biến chứng gây ra NKN/SNK.

1.1.5. Sinh lý bệnh NKOB

1.1.6. Vi khuẩn gây NKOB

1.1.7. Chẩn đoán NKOB

1.1.8. Theo dõi NKOB sau phẫu thuật

1.1.9. Tiên lượng bệnh nhân NKOB

* *Các yếu tố tiên lượng độc lập*

Bao gồm can thiệp muộn, tình trạng bệnh nặng lúc vào, dinh dưỡng kém hoặc có các bệnh lý kèm theo.

* *Các thang điểm tiên lượng*

Có nhiều thang điểm được nghiên cứu trong tiên lượng bệnh nhân NKN, trong đó 2 thang điểm thường dùng là Thang điểm APACHE II và thang điểm SOFA

* *Các dấu ấn sinh học (biomarker)*

- Có hơn 200 dấu ấn sinh học khác nhau đã được nghiên cứu trong đó các dấu ấn được nghiên cứu và sử dụng trong lâm sàng bao gồm các cytokin, protein phản ứng C (CRP) và lactat.

1.1.10. Nguyên tắc điều trị NKOB nặng

Điều trị NKOB nặng là sự phối hợp của cả ba yếu tố là hồi sức huyết động, liệu pháp kháng sinh mạnh toàn thân và phẫu thuật kiểm soát nhiễm khuẩn. Bên cạnh đó vẫn đề tiếp tục điều trị và hồi sức sau khi can thiệp phẫu thuật cũng rất quan trọng, bên cạnh hồi sức tốt về tuần hoàn, hô hấp thì cũng chú ý các biện pháp khác như cân bằng điện giải, toan kiềm, kiểm soát đường máu, nuôi dưỡng, truyền máu hoặc lọc máu khi có chỉ định.

1.2. PROCALCITONIN

1.2.1. Đặc điểm sinh lý của Procalcitonin (PCT)

PCT là một protein gồm 116 acid amin, có trọng lượng phân tử gần bằng 13kDa. Bình thường PCT được tạo ra bởi tế bào C của

tuyến giáp trong đáp ứng với kích thích hormon. Ở bệnh nhân đáp ứng viêm do nhiễm khuẩn có các cơ quan khác sản xuất PCT ngoài tổ chức tuyến giáp. Trong đó gan là cơ quan quan trọng. Sau khi nhiễm khuẩn PCT tăng sau 2-3 giờ và đạt nồng độ đỉnh sau 12-24 giờ. Thời gian bán hủy trong hệ tuần hoàn là 24-30 giờ, nồng độ PCT. Sau đó, nồng độ PCT giảm dần và trở về bình thường trong hai ngày tiếp theo

1.2.2. Giá trị của PCT trong tiên lượng và điều trị NKN/SNK

1.2.2.1. Biến đổi của PCT ở bệnh nhân NKN/SNK

PCT gia tăng khi có nhiễm khuẩn, đặc biệt là NKN/SNK. Nồng độ PCT đã được chứng minh có giá trị chẩn đoán cao trong nhiều loại nhiễm khuẩn khác nhau đặc biệt là ở bệnh nhân NKN/SNK.

1.2.2.2. So sánh biến đổi nồng độ PCT với số lượng bạch cầu và nồng độ CRP ở bệnh nhân NKN/SNK

Nồng độ PCT đặc hiệu hơn bạch cầu và CRP trong chẩn đoán NKN/SNK. Động học của PCT tăng nhanh khi NK và giảm nhanh khi NK được kiểm soát, phù hợp để theo dõi đáp ứng NK hơn bạch cầu và nồng độ CRP.

1.2.2.3. So sánh giá trị nồng độ PCT với nồng độ lactat, điểm APACHE II và điểm SOFA trong tiên lượng NKN/SNK

Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ PCT tại thời điểm ban đầu còn chưa thống nhất. Một số tác giả nghiên cứu thấy PCT ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong, ngược lại một số nghiên cứu khác lại thấy PCT ban đầu ít có giá trị tiên lượng tử vong. Trong khi nồng độ PCT ban đầu chưa hoàn toàn được khẳng định giá trị trong tiên lượng thì sự thay đổi nồng độ PCT trong quá trình điều trị (độ thanh thải PCT) đã được chứng minh có giá trị tiên lượng tương đương giá trị lactat và các thang điểm APACHE II và SOFA. Thậm chí độ thanh thải PCT

còn là yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong độc lập trong phân tích hồi quy đa biến ở bệnh nhân NKN/SNK

1.2.2.4. Nồng độ PCT trong hướng dẫn điều trị kháng sinh

1.2.3. Nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật

Bên cạnh giá trị tiên lượng tử vong, thay đổi nồng độ PCT còn cho phép tiên lượng đáp ứng điều trị và biến chứng sau phẫu thuật. Novotny nghiên cứu thấy bệnh nhân kiểm soát tốt nhiễm khuẩn thì có nồng độ PCT giảm nhanh ở ngày thứ 2 và ngược lại nồng độ PCT không giảm ở bệnh nhân kiểm soát không tốt. Volker Assfalg thấy rằng với điểm cắt 1,1; tỷ số PCT ngày 2/ngày 1 sau phẫu thuật NKOB, cho giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 71%.

1.2.4. Một số nghiên cứu về PCT trong nước

Cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào trong nước được thực hiện ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn ngoại khoa và đặc biệt là trong tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán nhiễm khuẩn ổ bụng và được can thiệp phẫu thuật về điều trị tại phòng hồi sức sau mổ và có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán NKN hoặc SNK.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân hoặc người nhà không đồng ý tham gia

- Bệnh nhân NKOB có nguồn gốc là các biến chứng sau phẫu thuật tiêu hóa theo kế hoạch, đang điều trị kháng sinh trước khi có NKOB.

- Bệnh nhân có bệnh lý ác tính, nhiễm HIV, dùng thuốc ức chế miễn dịch

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả tiên cứu có theo dõi dọc.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Gây mê Hồi sức, Bệnh viện Trung Ương Huế, từ tháng 10 năm 2012 đến tháng 10 năm 2015.

2.2.3. Cỡ mẫu

Đối với mục tiêu 1: tính cỡ mẫu ước lượng cho nghiên cứu tìm mối tương quan r. Chọn $\alpha = 0,01$ và $\beta = 0,2$; hệ số r = 0,492 theo nghiên cứu của Lutfiye Oksuz về tương quan giữa PCT với CRP; thì cỡ mẫu n = 42 bệnh nhân.

Đối với mục tiêu 2 chúng tôi áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho độ đặc hiệu của giá trị tiên lượng. Theo nghiên cứu của Tchaikowski, giá trị tiên lượng tử vong của độ thanh thải PCT giảm <50% sau 7 ngày là 0,971; chúng tôi chọn $w = 0,05$ và với tỷ lệ tử vong hiện nay của NKN/SKN là 40%, từ đó chúng tôi tính cỡ mẫu là 73 bệnh nhân

Tổng hợp cỡ mẫu của 2 mục tiêu, lấy tăng số lượng thêm 5-10%, cỡ mẫu cuối cùng > 80 bệnh nhân.

2.2.4. Phương pháp chọn mẫu

Chúng tôi chọn tất cả các bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân cũng như tiêu chuẩn loại trừ nghiên cứu.

2.2.5. Nội dung nghiên cứu và các chỉ tiêu đánh giá

2.2.5.1. Mục tiêu 1:

- Nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật ở các thời điểm nghiên cứu, thay đổi PCT theo giới, tuổi, kết quả cấy vi khuẩn và giữa bệnh nhân NKN/SNK.

- Liên quan giữa PCT tại các thời điểm với nhiệt độ, bạch cầu và CRP.

2.2.5.2. Mục tiêu 2.

- Đánh giá giá trị của nồng độ PCT tại T0 và độ thanh thải PCT tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật.

- So sánh diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng tử vong và biến chứng của nồng độ và độ thanh thải PCT với điểm APACHE II, SOFA và lactat.

- Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến của PCT và các thông số khác trong tiên lượng tử vong và biến chứng

2.2.6. Phương tiện nghiên cứu

- Monitoring đa chức năng của hãng Hewlett Packard, và các máy móc, phương tiện hồi sức hô hấp và huyết động

- Máy sinh hóa miễn dịch COBAS 6000 của Roche.

- Các bảng điểm APACHE II và SOFA in sẵn để tra cứu.

2.2.7. Phương pháp tiến hành nghiên cứu và thu thập số liệu

2.2.7.1. Các thời điểm nghiên cứu

- Thời điểm T0: khi về phòng hồi sức.

- Thời điểm T1: sau 24 giờ so với T0

- Thời điểm T2: sau 48 giờ so với T0

- Thời điểm T5 sau 5 ngày so với T0.

- Thời điểm T7 sau 7 ngày so với T0

2.2.7.2. Thu nhận bệnh nhân vào nghiên cứu

Các bệnh nhân sau phẫu thuật, đủ tiêu chuẩn chẩn đoán NKN hoặc SNK được nhóm nghiên cứu thăm khám, những bệnh nhân có tiêu chuẩn loại trừ loại khỏi nghiên cứu

2.2.7.3. Lập phiếu nghiên cứu cho từng bệnh nhân

Bệnh nhân ngay sau khi được đưa vào nghiên cứu, tại thời điểm T0, chúng tôi ghi nhận các thông số cơ bản ban đầu cần nghiên cứu, các triệu chứng lâm sàng và kết quả phẫu thuật, vị trí nhiễm khuẩn, tất cả các bệnh nhân đều được xét nghiệm vi khuẩn dịch ổ phúc mạc thường quy trong quá trình phẫu thuật.

Chúng tôi tiến hành ghi nhận tất cả các thông số lâm sàng như mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ, SpO₂, nước tiểu/ giờ... và tiến hành lấy máu làm đồng thời các xét nghiệm PCT, CRP, lactat, công thức máu, điện giải, khí máu, men gan, chức năng thận, chức năng động máu, X quang phổi, đo điện tâm đồ để chẩn đoán tình trạng NKN và SNK.

2.2.7.4. Áp dụng phác đồ điều trị NKN và SNK

Điều trị NKOB nặng là sự phối hợp của cả ba yếu tố là hồi sức huyết động, liệu pháp kháng sinh mạnh toàn thân và phẫu thuật kiểm soát nhiễm khuẩn. Bên cạnh đó vẫn tiếp tục điều trị và hồi sức sau khi can thiệp phẫu thuật cũng rất quan trọng, bên cạnh hồi sức tốt về tuần hoàn, hô hấp thì cũng chú ý các biện pháp khác như cân bằng điện giải, toan kiềm, kiểm soát đường máu, nuôi dưỡng, truyền máu hoặc lọc máu khi có chỉ định

2.2.7.5. Theo dõi và ghi nhận thông số nghiên cứu

- Tiếp tục theo dõi và điều trị bệnh nhân hàng ngày. Tiến hành ghi nhận các triệu chứng lâm sàng đồng thời làm lại các xét nghiệm PCT, CRP và lactat tại các thời điểm nghiên cứu tiếp theo.

- Theo dõi đáp ứng điều trị bệnh nhân trong suốt thời gian nằm điều trị tại phòng Hồi sức đến khi bệnh nhân ra khỏi hồi sức hoặc tử vong.

2.2.8. Các xét nghiệm trong nghiên cứu

- **Định lượng PCT huyết thanh:** Sử dụng hóa chất của hãng Roche (Đức), thực hiện trên máy tự động COBAS 6000 bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang

- **Định lượng CRP huyết thanh:** Xét nghiệm cũng được thực hiện với máy COBAS 6000 modul 501, hóa chất của Nhật Bản; CRP được định lượng theo phương pháp miễn dịch đo độ đục.

- Các xét nghiệm khác: Khí máu, điện giải đồ, lactat máu, ure, creatinin, SGOT, SGPT được làm thường quy trên máy tự động Olympus AU 640 và COBAS 6000. Cây vi khuẩn được thực hiện bằng máy cấy máu tự động Bactec 9050 và BacT Alert.

2.2.9. Các phương pháp kiểm soát sai số

2.2.10. Xử lý và phân tích số liệu

- Tất cả các số liệu nghiên cứu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0 và phần mềm Medcal 11.3.1.0.

2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Đề tài được tiến hành sau khi thông qua hội đồng khoa học tại Trường Đại học Y Hà Nội và được sự chấp nhận của lãnh đạo Bệnh viện Trung Ương Huế. Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ về mục đích, nội dung và yêu cầu của nghiên cứu. Nghiên cứu chỉ thực hiện khi bệnh nhân hoặc người nhà đồng ý.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới

- Nam giới chiếm đa số với 63% bệnh nhân và tỷ lệ nam/nữ là 1,7/1. Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $59,8 \pm 19,98$ tuổi; thấp nhất là 18 tuổi và cao nhất là 98 tuổi.

3.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị

Đa số bệnh nhân đến viện muộn ≥ 24 giờ chiếm 75%. Điểm APACHE II và SOFA trung bình lần lượt là $18,43 \pm 8,9$ điểm và $9,17 \pm 5,7$ điểm. Trong nhóm nghiên cứu có 62% trường hợp là NKN và 38%

trường hợp là SNK. Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả tử vong) là 42%. Tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu là 31%.

3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân NKOB

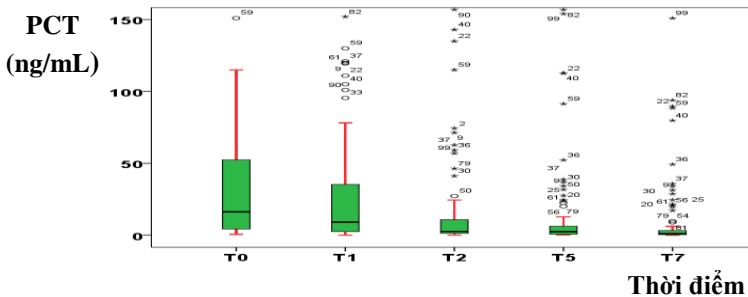
Các nguyên nhân gây NKOB chiếm tỷ lệ cao là thủng dạ dày- tá tràng (30%) và thủng đại tràng (25%).

3.1.4. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn

Có 75 trường hợp cấy dương tính, trong đó 47% trường hợp cho kết quả 1 loại vi khuẩn, 21% trường hợp có 2 loại vi khuẩn và 3% trường hợp có 3 loại vi khuẩn, có 4 bệnh nhân cho kết quả nấm candida. Trong số vi khuẩn được phân lập, các vi khuẩn ái khí chiếm hơn 90%, kỵ khí chỉ có 6%. Trong đó vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao là E.coli (43%) và Pseudomonas aeruginosa (12%).

3.2. BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ PCT VÀ LIÊN QUAN VỚI NHIỆT ĐỘ, BẠCH CẦU, CRP.

3.2.1. Biến đổi nồng độ PCT



Biểu đồ 3.1. Nồng độ PCT tại các thời điểm nghiên cứu

Nồng độ PCT cao nhất tại thời điểm T0 (17,84 ng/mL). Nồng độ PCT giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu.

3.2.2. Tương quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP

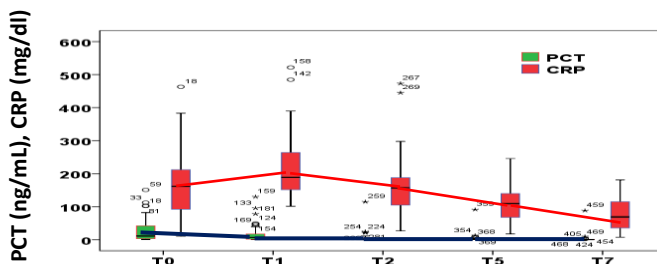
Bảng 3.12. Tương quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP

Tương quan		Nhiệt độ	Bạch cầu	CRP
PCT	r	0,297	0,16	0,38
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,001
	n	467	463	465

Nhận xét:

Nồng độ PCT có mỗi tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,38$, $p < 0,001$) và có mỗi tương quan thuận mức độ yếu với nhiệt độ ($r = 0,297$) và bạch cầu ($r = 0,16$).

3.2.3. So sánh diễn biến nồng độ PCT và CRP ở bệnh nhân sống sót

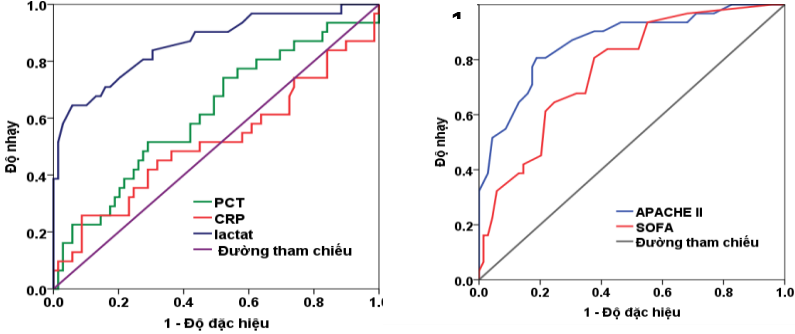


Biểu đồ 3.2. Diễn biến nồng độ PCT và CRP tại các thời điểm ở bệnh nhân sống sót

Nhận xét: Nồng độ PCT cao nhất ở T0 và giảm dần qua các thời điểm còn nồng độ CRP còn vẫn tăng ở thời điểm T1 và chỉ giảm dần ở các thời điểm tiếp theo.

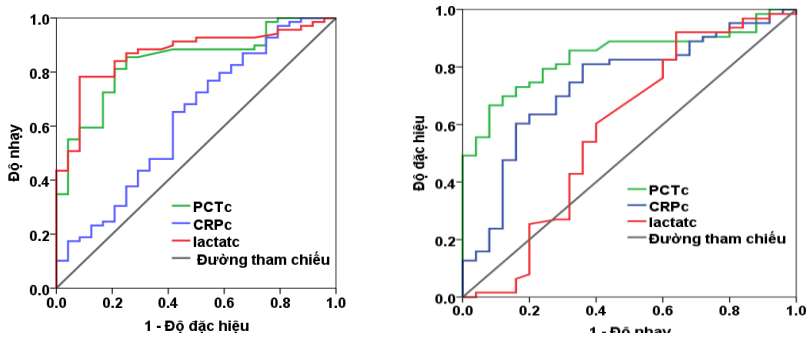
3.3. GIÁ TRỊ PCT TRONG TIÊN LƯỢNG

3.3.1. So sánh PCT với lactat, CRP, APACHE II và SOFA trong tiên lượng tử vong:



Biểu đồ 3.15. Đường cong tiên lượng tử vong của PCT, CRP và lactat (bên trái) và của APACHE II, SOFA (bên phải) tại T0

Tại T0, Nồng độ PCT có giá trị tiên lượng tử vong thấp với AUC là 0,62 ($p > 0,05$)



Biểu đồ 3.17. Đường cong tiên lượng tử vong của độ thanh thải PCTc, CRPc và lactatc tại T2 (bên trái) và tại T7 (bên phải)

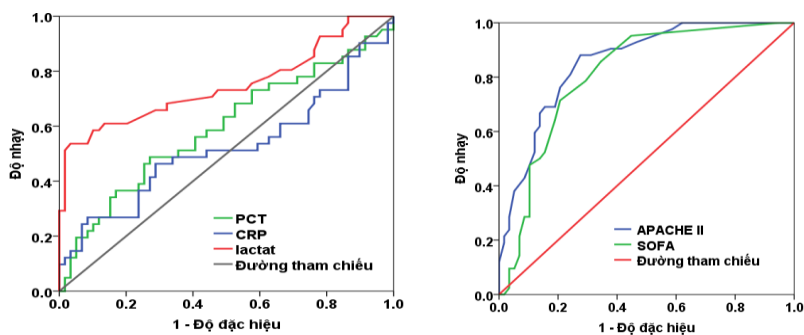
Độ thanh thải PCT tại T2 (PCTc-T2) và PCTc-T7 đều có giá trị tiên lượng tử vong tốt với diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng là 0,86 và 0,83; $p < 0,01$

Bảng 3.20. So sánh giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ và độ thanh thải PCT với các thông số khác

Thông số	PCT – T0 (AUC=0,62)	PCTc-T2 (AUC=0,86)	PCTc-T7 (AUC=0,83)
APACHE II(AUC=0,86)	p < 0,001	p = 0,91	p = 0,79
SOFA (AUC = 0,76)	p = 0,014	p = 0,065	p = 0,078
CRP-T0 (AUC = 0,52)	p = 0,47	-	-
lactat-T0 (AUC = 0,86)	p < 0,001	-	-
CRPc-T2 (AUC = 0,69)	-	p = 0,023	-
Lactatc-T2 (AUC= 0,84)	-	p = 0,78	-
CRPc-T7 (AUC = 0,71)	-	-	p = 0,042
Lactatc-T7 (AUC= 0,62)	-	-	p < 0,001

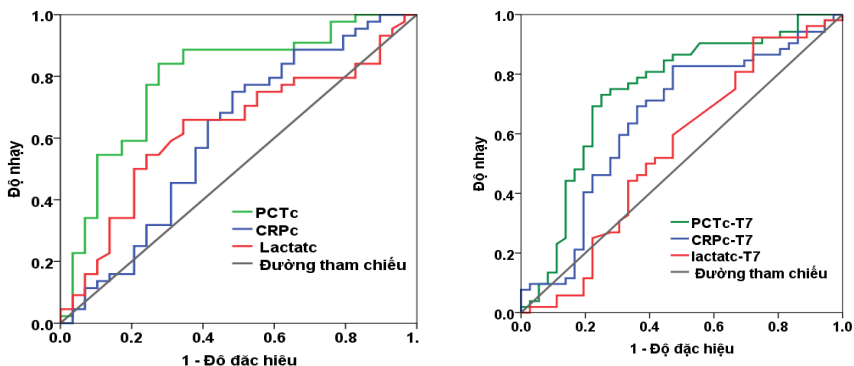
Nồng độ PCT tại T0 giá trị tiên lượng tử vong thấp hơn so với điểm APACHE II, điểm SOFA và nồng độ lactat ($p < 0,05$). PCTc-T2 có giá trị tiên lượng tử vong tương đương với thang điểm APACHE II, SOFA và lactatc-T2 ($p > 0,05$) nhưng cao hơn CRPc-T2 ($p < 0,05$). PCTc-T7 có giá trị tiên lượng tử vong tương đương với thang điểm APACHE II, SOFA ($p > 0,05$), nhưng cao hơn lactatc-T7 và CRPc-T7 ($p < 0,05$).

3.3.2. So sánh PCT với lactat, CRP, APACHE II và SOFA trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật



Biểu đồ 3.21. Đường cong ROC tiên lượng biến chứng của PCT, CRP và lactat (bên trái) và APACHE II, SOFA (bên phải) tại T0

Tại thời điểm T0 nồng độ PCT có giá trị tiên lượng biến chứng thấp với AUC là 0,59; $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.17. Đường cong tiên lượng biến chứng của độ thanh thải

PCTc, CRPc và lactatc tại T2 (bên trái) và tại T7 (bên phải)

PCTc-T2 và PCTc-T7 đều có giá trị tiên lượng biến chứng khá với diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng là 0,76 và 0,75; $p < 0,01$

3.3.3. Phân tích hồi quy logistic một số yếu tố tiên lượng tử vong và biến chứng ở bệnh nhân NKO B sau phẫu thuật

3.3.3.1. Phân tích các yếu tố tiên lượng tử vong

Bảng 3.29. Hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng tử vong

Thông số	p	OR	KTC95%
Sốc	0,01	26,572	2,15 – 327,59
APACHE II > 20 điểm	0,045	7,522	1,05 – 53,89
Lactat-T0 > 4,1 mmol/L	0,038	21,452	1,181 – 389,56
PCTc-T2 < 50%	0,042	22,237	1,12 – 441,62
PCTc-T7 < 80%	0,008	31,225	2,47 – 394,47

Phân tích hồi quy đa biến với các biến gồm tuổi, sốc, điểm APACHE II, điểm SOFA, nồng độ PCT, CRP và lactat tại T0; PCTc, CRP-c, lactat-c tại T2 và PCTc, CRP-c, lactat-c tại T7. Kết quả phân tích cho thấy chỉ có các yếu tố bao gồm sốc, điểm APACHE II >20 điểm, nồng độ lactat –T0 >4,1mmol/l, PCTc-T2 <50%, PCTc-T7 <80% là các yếu tố độc lập tiên lượng tử vong.

3.3.3.2. Phân tích các yếu tố tiên lượng biến chứng

Bảng 3.31. Hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng biến chứng

Thông số	p	OR	KTC95%
Sốc	0,043	6,254	1,06 – 36,82
APACHE II >20 điểm	0,256	2,401	0,53 – 10,88
Lactat-T0 > 4,1 mmol/l	0,197	5,763	0,40 – 82,21
PCTc-T2 < 50%	0,003	13,206	2,39 – 72,79
PCTc-T7 < 80%	0,040	3,816	1,064- 13,67

Nhận xét:

Phân tích hồi quy đa biến với các biến gồm giới, tuổi, sốc, điểm APACHE II, điểm SOFA, nồng độ PCT, CRP và lactat tại T0; PCTc, CRP-c, lactat-c tại T2 và PCTc, CRP-c, lactat-c tại T7. Kết quả phân tích cho thấy chỉ có các yếu tố bao gồm sốc, PCTc-T2 <50% và PCTc-T7 <80% là các yếu tố độc lập tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật ($p < 0,05$). Điểm APACHE II không phải là yếu tố tiên lượng biến chứng độc lập trong phân tích hồi quy đa biến ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

Trong nghiên cứu này của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả tử vong) là 42% và tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu là 31%. Thời gian điều trị hồi sức trung bình là $5,64 \pm 2,96$ ngày và thời gian nằm viện trung bình là $18,7 \pm 5,32$ ngày (bảng 3.2).

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng cho đến nay tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK nói chung cũng như do NKOB nói riêng vẫn còn cao. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân NKN và SNK từ 30-50% tùy từng đơn vị hồi sức. Tỷ lệ tử vong khác nhau ở các nghiên cứu một phần cũng phụ thuộc vào tình trạng ban đầu của bệnh nhân nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nồng độ PCT cũng liên quan đến độ nặng ban đầu của bệnh nhân. Những bệnh nhân SNK có nồng độ PCT tăng cao hơn bệnh nhân NKN.

4.2. BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ PCT VÀ LIÊN QUAN VỚI NHIỆT ĐỘ, BẠCH CẦU VÀ CRP

4.2.1. Nồng độ PCT của bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ PCT cao nhất tại thời điểm T0 ($17,84 \text{ ng/mL}$), sau đó giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu so với thời điểm ban đầu. Bình thường, nồng độ PCT huyết thanh là rất thấp, chỉ tăng cao khi có NKN/SNK. Sau khi can thiệp phẫu thuật và điều trị kháng sinh kiểm soát nhiễm khuẩn, nồng độ PCT sẽ giảm xuống. Tương tự, Guntars Pupelis nghiên cứu thấy nồng độ PCT ngay sau phẫu thuật ở bệnh nhân NKN là $16,9 (4,5 - 45,6) \text{ ng/mL}$, trong đó bệnh nhân SNK tăng cao hơn so với bệnh nhân NKN. Nghiên cứu của B. Rau cũng thấy nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB nặng có suy đa tạng cao nhất ở ngày đầu sau phẫu thuật,

với nồng độ là 22,9 (13,3-53,4) ng/mL. Reith nghiên cứu so sánh và thấy rằng nồng độ PCT chỉ tăng nhẹ ở bệnh nhân phẫu thuật ổ bụng không nhiễm khuẩn và yếu tố chính gây tăng PCT ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật vẫn là do nhiễm khuẩn.

4.2.2. Liên quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu, CRP.

Trên lâm sàng, nhiệt độ và bạch cầu và CRP là các dấu hiệu được quan tâm nhiều nhất trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn. Chúng tôi thấy nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ yếu đối với nhiệt độ ($r = 0,297$) và bạch cầu ($r = 0,16$), nhưng có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,38$; $p < 0,001$). Nhiệt độ và bạch cầu là 2 triệu chứng của tình trạng đáp ứng viêm hệ thống, chúng có thể thay đổi do nhiều nguyên nhân khác nhau và không đặc hiệu cho nhiễm khuẩn, đặc biệt là ở bệnh nhân nhiễm khuẩn có can thiệp phẫu thuật. Nồng độ CRP là một dấu ấn của đáp ứng viêm và ít đặc hiệu cho nhiễm khuẩn. Nồng độ CRP đã tăng cao ngay cả với những đáp ứng viêm nhẹ và không tăng cao thêm khi có tình trạng rối loạn chức năng cơ quan nặng hơn nên ít có giá trị tiên lượng. Nhiều tác giả khác như Oberhoffer, F.M. Brunkhorst hay Nenad Ivančević đều đã chứng minh PCT có giá trị đặc hiệu nhất trong số các yếu tố trên trong chẩn đoán và tiên lượng NKN/SNK.

4.2.3. So sánh động học PCT với CRP

Một trong những điểm hạn chế của CRP là động học của CRP không thật sự phù hợp với diễn tiến của nhiễm khuẩn trên lâm sàng. Nồng độ CRP gia tăng chậm sau khi bị nhiễm khuẩn và giảm chậm sau vài ngày dù nhiễm khuẩn đã được kiểm soát. Ngược lại, nồng độ PCT tăng sớm và giảm nhanh trong 24 - 48 giờ nếu nhiễm khuẩn được kiểm soát. Phân tích diễn biến của nồng độ PCT và CRP qua các thời điểm chúng tôi cũng ghi nhận ở các bệnh nhân sống sót,

nồng độ PCT cao nhất ở ngày đầu tiên sau phẫu thuật và giảm dần có ý nghĩa qua các thời điểm ($p < 0,01$) trong khi đó nồng độ CRP tiếp tục tăng vào ngày thứ 2 và chỉ giảm dần ở các ngày thứ 5 và thứ 7 sau phẫu thuật (biểu đồ 3.2). Kết quả tương tự cũng đã ghi nhận bởi nhiều nghiên cứu khác, Castelli cho rằng động học của PCT thay đổi nhanh hơn so với CRP trong đáp ứng với nhiễm khuẩn, vì vậy PCT là thông số hữu ích hơn CRP trong tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị nhiễm khuẩn.

4.3. GIÁ TRỊ PCT TRONG TIÊN LƯỢNG TỬ VONG VÀ BIẾN CHỨNG

4.3.1. Giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật của nồng độ PCT tại T0

Nồng độ PCT ban đầu là chỉ số quan trọng trong chẩn đoán nhiễm khuẩn nhưng giá trị của chỉ số này trong tiên lượng tử vong vẫn đang còn chưa thực sự thống nhất. Một số nghiên cứu cho rằng nồng độ PCT ban đầu tăng cao liên quan đến độ nặng nhiễm khuẩn và có giá trị tiên lượng tử vong. Ngược lại một số nghiên cứu khác lại thấy mặc dù nồng độ PCT ban đầu có liên quan đến độ nặng nhiễm khuẩn nhưng lại có giá trị tiên lượng tử vong thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy nồng độ PCT tại T0 có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng thấp (với AUC là 0,62 và 0,59; $p > 0,05$). Điều này có ý nghĩa nồng độ PCT ban đầu tăng cao không hẳn liên quan đến nguy cơ biến chứng và tử vong cao. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Trần Thị Như Thúy, các tác giả thấy nồng độ PCT lúc vào ở bệnh nhân có sốc cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không sốc nhưng không có khác biệt giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót. Sari Karlsson thấy nồng độ PCT ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong thấp với AUC là 0,42 (95% KTC là 0,34-0,54; $p = 0,19$). Tuy nhiên cũng có nhiều tác giả khác lại nghiên cứu thấy nồng độ PCT ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN

và SNK. Christophe Clec'h, Dan Liu hay một số nghiên cứu trong nước của Lê Xuân Trường, Đào Bạch Quế Anh và Phạm Thái Dũng. Vậy, tại sao lại có sự khác biệt về kết quả tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN/SNK của nồng độ PCT ban đầu ở các nghiên cứu? Điều này có thể giải thích bởi nhiều lý do: Thứ nhất, nồng độ PCT thay đổi với một khoảng dao động rất rộng, từ $< 0,05$ ng/mL đến hàng nghìn ng/mL. Thứ hai, khó xác định thời gian khởi phát nhiễm khuẩn, thứ 3, có nhiều yếu tố khác nhau ảnh hưởng đến thay đổi nồng độ PCT và cuối cùng, nhiễm khuẩn nặng là một bệnh lý phức tạp, phản ứng của từng cá nhân đối với nhiễm khuẩn cũng rất khác nhau, nồng độ PCT có thể thay đổi rất khác nhau ở từng bệnh nhân cụ thể. Do đó rất khó để sử dụng nồng độ PCT tại 1 thời điểm duy nhất để tiên lượng bệnh nhân.

4.3.1.2. Giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng của độ thanh thải PCT (PCTc)

Đo nồng độ PCT tại 1 thời điểm có thể có giá trị hạn chế do có sự khác biệt về nồng độ tại các giai đoạn khác nhau của nhiễm khuẩn và khoảng thời gian từ khi khởi phát đến khi nhập viện cũng khó xác định. Nồng độ PCT tăng cao ở bệnh nhân NKN và SNK nhưng sẽ giảm nhanh nếu nhiễm khuẩn được điều trị hiệu quả. Do đó mặc dù nồng độ PCT ban đầu tăng cao nhưng nếu bệnh nhân đáp ứng điều trị thì nồng độ PCT cũng sẽ giảm nhanh. Ruiz Dodriguez mô tả động học của PCT thông qua thông số độ thanh thải PCT (PCTc). Căn cứ vào thời gian bán hủy 24-30 giờ của PCT một số nghiên cứu khác chúng tôi lựa chọn phân tích PCTc là thời điểm T2 (PCTc-T2) (sau 48 giờ) và thời điểm T7 (PCTc-T7) (sau 7 ngày) trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật và tử vong. Kết quả phân tích cho thấy PCTc-T2 ($< 50\%$) và PCTc-T7 ($< 80\%$) có giá trị tiên lượng tử vong tốt với diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng là 0,86 và 0,83; $p < 0,01$; ngoài ra PCTc-T2 và PCTc-T7 cũng có giá trị tiên lượng

biến chứng khá với diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng là 0,76 và 0,75; $p < 0,01$. Khi phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi thấy PCTc-T2 và PCTc-T7 đều là các yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng tử vong ($p < 0,05$) và biến chứng. Điều này chứng minh nhận định PCTc là một thông số có giá trị tiên lượng tử vong tốt hơn so với nồng độ PCT ban đầu. Tác giả Ruiz-Rodriguez nghiên cứu thấy PCTc sau 48 giờ có giá trị trong tiên lượng tử vong tốt với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,86; $p < 0,01$. Karlsson S. cũng thấy nồng độ PCT tại thời điểm vào viện và sau 72 giờ không thấy khác biệt giữa bệnh nhân tử vong và sống sót ($p = 0,99$), tuy nhiên nồng độ PCT giảm hơn 50% sau 72 giờ có giá trị tiên lượng sống còn. Tương tự giá trị tiên lượng tử vong của PCTc 48 giờ theo nghiên cứu của Suberviola có AUC là 0,79; $p < 0,05$ và theo nghiên cứu của M. B. M.Nor có AUC là 0,69 (0,53-0,84). Một nghiên cứu trong nước của Trần Thị Như Thúy thấy nồng độ PCT lúc vào không khác biệt rõ giữa 2 nhóm tử vong và sống sót nhưng PCTc tại thời điểm 24 giờ và 48 giờ ở nhóm sống sót cao hơn nhóm tử vong ($p < 0,001$).

Bên cạnh cho giá trị tiên lượng tử vong thì PCTc còn có giá trị tiên lượng biến chứng, hay đáp ứng kém với liệu pháp điều trị ban đầu. J. L. Vincent và cộng sự cho rằng những bệnh nhân có nồng độ PCT giảm nhanh sau can thiệp điều trị chứng tỏ liệu pháp điều trị kiểm soát nhiễm khuẩn hiệu quả và không cần thay đổi điều trị, ngược lại nồng độ PCT không giảm hoặc tăng cao hơn chứng tỏ quá trình nhiễm khuẩn vẫn tiếp tục, cần thiết phải đánh giá lại chẩn đoán và liệu pháp điều trị cho phù hợp. Các nghiên cứu của Novotny và Assfalg trên các bệnh nhân sau phẫu thuật NKOB thấy bệnh nhân có nồng độ PCT giảm sau phẫu thuật (PCT ngày 1/PCT ngày 2) $> 1,1$ có giá trị tiên lượng phẫu thuật thành công với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 71%. Nghiên cứu của Takakura thấy thay đổi nồng độ PCT ngày 3 so với ngày 1 có giá trị tiên lượng nhiễm

khuẩn vết mủ tốt hơn so với bạch cầu và CPP. Suberviola so sánh giữa các bệnh nhân NKN có giảm và không giảm PCT sau 48 giờ điều trị. Kết quả thấy bệnh nhân không giảm PCT thì có tỷ lệ thờ máy cao hơn, thời gian nằm viện dài hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân có giảm PCT. Pierre Emmanuel Charles cho rằng PCTc sau 2 ngày điều trị là dấu hiệu tốt để tiên lượng đáp ứng với liệu pháp kháng sinh, các bệnh nhân có kháng sinh điều trị phù hợp với kháng sinh đồ và đáp ứng tốt trên lâm sàng có nồng độ PCT giảm nhiều hơn so với bệnh nhân có kháng sinh không phù hợp.

4.3.2. So sánh giá trị tiên lượng tử vong của PCT với lactat

Tại thời điểm T0 nồng độ PCT có giá trị tiên lượng tử vong thấp hơn so nồng độ lactat ($p < 0,05$). Sau 48 giờ độ thanh thải PCT có giá trị tiên lượng tương đương với độ thanh thải lactatc ($p > 0,05$) nhưng sau 7 ngày độ thanh thải PCT có giá trị tiên lượng tử vong cao hơn độ thanh thải lactat ($p < 0,05$). Như vậy, so với PCT thì lactat ban đầu là một thông số quan trọng trong phân loại độ nặng và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN/SNK. Nồng độ lactat ban đầu tăng cao phản ánh tình trạng giảm tưới máu tổ chức và cần được hồi sức tích cực ngay. Tuy nhiên lactat lại không đặc hiệu để chẩn đoán và theo dõi nhiễm khuẩn. Do đó nhiều tác giả thống nhất chỉ sử dụng lactat để đánh giá hồi sức bệnh nhân NKN/SNK trong 24 – 48 giờ đầu vào viện và không có giá trị để theo dõi đáp ứng điều trị nhiễm khuẩn trong các ngày tiếp theo. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của A. Suarez-de-la-Rica, các tác giả cũng ghi nhận nồng độ lactat có khác biệt giữa bệnh nhân sống sót và tử vong tại 24 giờ và 48 giờ nhưng không khác biệt tại thời điểm sau 72 giờ, ngược lại nồng độ PCT sau 72 giờ vẫn có khác biệt giữa các bệnh nhân sống sót và tử vong.

4.3.2.3. So sánh giá trị tiên lượng tử vong của PCT với thang điểm APACHE II và SOFA.

Nồng độ PCT tại T0 giá trị tiên lượng tử vong thấp hơn so với điểm APACHE II, điểm SOFA ($p < 0,05$) nhưng độ thanh thải PCT tại các thời điểm lại có giá trị tiên lượng tử vong tương đương với thang điểm APACHE II, SOFA ($p > 0,05$). Kết quả phân tích hồi quy đa biến thấy độ thanh thải PCT và thang điểm APACHE II là các yếu tố độc lập tiên lượng tử vong. Peter Panhofer nghiên cứu thấy điểm APACHE II có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân VPM thứ phát là khá tốt (AUC là 0,76). Trong một nghiên cứu khác trên bệnh nhân VPM do thủng tạng rỗng Kulkari nhận thấy thang điểm APACHE II có giá trị tiên lượng tử vong rất tốt, diện tích dưới đường cong ROC là 0,89. Tác giả Azevedo ghi nhận cả điểm SOFA có giá trị tiên lượng tử vong với AUC là 0,68, nồng độ PCT ban đầu không có giá trị tiên lượng tử vong nhưng PCTc tại các thời điểm 24 giờ và 48 giờ đều có giá trị tiên lượng tử vong. Các tác giả kết luận PCTc có giá trị tiên lượng tử vong tương tự biến đổi điểm SOFA và sự thay đổi PCTc có thể là căn cứ lâm sàng thay thế cho điểm SOFA trong tiên lượng điều trị. Fernando Rogelio E. López nghiên cứu thấy điểm APACHE II liên quan chặt chẽ với tử vong ($r = 0,707$; $p = 0,01$), nồng độ PCT liên quan không chặt chẽ với tử vong ($r = 0,303$; $p = 0,61$). Bên cạnh giá trị tiên lượng tử vong thì PCTc còn giúp cung cấp thông tin đánh giá biến chứng của nhiễm khuẩn sau phẫu thuật. Các nghiên cứu của Assfalg đã chứng minh nồng độ PCT giảm ở ngày 2 so với ngày 1 có giá trị tiên lượng kết quả phẫu thuật NKOB thành công, trong khi đó thay đổi điểm APACHE II không có giá trị tiên lượng kết quả phẫu thuật. Novotny cho rằng độ thanh thải PCT vừa có thể thay thế thang điểm APACHE II trong tiên lượng tử vong, đồng thời vừa có giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật.

KẾT LUẬN

1. Biến đổi nồng độ PCT và mối liên quan với nhiệt độ, bạch cầu và CRP ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng nặng.

- Nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB nặng cao nhất tại thời điểm T0 (17,84 ng/mL) sau đó giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu ($p < 0,01$).

- Nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,38$; $p < 0,001$) và không tương quan với nhiệt độ và bạch cầu.

- Nồng độ PCT giảm nhanh hơn CRP ở các bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị

2. Giá trị của PCT trong tiên lượng tử vong và biến chứng ở các bệnh nhân NKOB

- Nồng độ PCT ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật thấp hơn so với lactat, thang điểm APACHE II và SOFA tại cùng thời điểm.

- Độ thanh thải PCT sau 48 giờ và sau 7 ngày có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật tương đương với độ thanh thải lactat sau 48 giờ và các thang điểm APACHE II và SOFA.

- Độ thanh thải PCT sau 48 giờ và 7 ngày là các yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật trong phân tích hồi quy đa biến.

KIẾN NGHỊ

1. Nên sử dụng độ thanh thải PCT hơn là một giá trị nồng độ PCT đơn độc để tiên lượng tử vong và biến chứng ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật.
2. Có thể nghiên cứu ứng dụng nồng độ PCT trong sử dụng kháng sinh hoặc ngừng kháng sinh ở bệnh nhân sau phẫu thuật.

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN XUÂN THỊNH

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI VÀ GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG
CỦA PROCALCITONIN Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN
NẶNG/SỐC NHIỄM KHUẨN SAU PHẪU THUẬT Ổ BỤNG**

Chuyên ngành : GÂY MÊ HỒI SỨC

Mã số : 6270121

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

**Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trịnh Văn Đồng
2. PGS.TS. Hồ Khả Cảnh

Phản biện 1: PGS.TS. Trần Duy Anh

Phản biện 2: GS.TS Nguyễn Gia Bình

Phản biện 3: GS.TS. Trịnh Hồng Sơn

**Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án
cấp Trường tổ chức tại Trường Đại học Y Hà Nội**

Vào hồi: giờ, ngày..... tháng..... năm 2017

Có thể tìm luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Thông tin Y học Trung Ương
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG
BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Trần Xuân Thịnh, Hồ Khả Cảnh, Trịnh Văn Đồng** (2015), Giá trị của procalcitonin huyết thanh trong theo dõi điều trị bệnh nhân viêm phúc mạc, *Tạp chí Y Dược học*, số 30, 96 – 101
2. **Trần Xuân Thịnh, Trịnh Văn Đồng** (2015), Giá trị của CRP và procalcitonin huyết thanh trong tiên lượng bệnh nhân viêm phúc mạc sau phẫu thuật, *Tạp chí Y học Thực hành*, số 12 (988), 26 – 29
3. **Trần Xuân Thịnh, Hồ Khả Cảnh, Trịnh Văn Đồng** (2016), Giá trị của procalcitonin huyết thanh trong tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn, *Tạp chí Y học Thực hành*, số 1015 - 2016, trang 182-186.

BACKGROUND

Despite recent progress of treatment of abdominal sepsis/septic shock, there is still a high postoperative mortality (30% to 60%). Prognostic parameters should allow for the identification of high risk patients to ensure appropriate therapy.

In patients with postoperative peritonitis, the clinical signs, like fever and leukocytosis, are usually not very helpful; and clinical scores like the SOFA and APACHE II are quite complex and require time to calculate. Recently, the prognostic value of many biomarkers was studied in the patient with sepsis/septic shock. For diagnostic and prognostic purposes in critical care, PCT is an advance on C-reactive protein and other traditional markers of sepsis. The change of procalcitonin concentration is also associated with the outcome of patients with severe sepsis/septic shock. However, our preliminary inquiry indicates that there are still not many studies about the role of procalcitonin in patients with abdominal sepsis. These reasons led to the implementation of our study: **"Evaluation the change of serum procalcitonin concentration and the prognostic value of procalcitonin in patients with intra-abdominal sepsis/septic shock after surgery"** for purposes of:

1. *Evaluate the procalcitonin levels and the correlation between procalcitonin with temperature, white blood cell and C – reactive protein in postoperative patients with abdominal sepsis/septic shock.*

2. *Comparison the value of procalcitonin with lactate, APACHE II and SOFA score in prediction of mortality and complications in those patients.*

1. Urgent nature of the project

Patients with complicated intra-abdominal sepsis who are at greater risk of fatal outcome would be a challenge for intensivists.

Clinical symptoms such as fever; tachycardia; tachypnea, leukocytosis are very unspecific for sepsis, especially in surgical patients. Clinical scoring systems allow satisfactory prediction of overall prognosis, the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) being well-validated scores for risk assessment.

An accurate and readily available biomarker such as procalcitonin for identifying critical care patients with complicated intra-abdominal sepsis needing special attention because of their greater risk of dying would be of value to ensure the optimization of therapy, contribute to reducing complications and mortality in patients with sepsis after abdominal surgery.

2. New contributions from the thesis:

This is one of the few studies concerning the prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis/septic shock, especially abdominal sepsis. The study has identified the levels of procalcitonin after surgical intervention and the relationship between procalcitonin with others inflammatory parameters such as temperature, leukocytes and CRP.

The study also proved procalcitonin clearance is a better than the initial level of procalcitonin in the prognosis of mortality and complications after surgery. Procalcitonin clearance has the prognostic value similar as APACHE II and SOFA score and procalcitonin clearance independent prognostic factor of mortality and morbidity in patients with intra-abdominal sepsis after surgery.

3. Thesis outline:

The thesis consists of 128 pages, including: introduction 2 pages, overview: 34 pages, subjects and methods: 20 pages, results: 32 pages, discussion 37 pages, conclusions: 2 pages, suggestions 1 page.

The thesis has 41 tables, 6 images, 26 figures, 1 schemata, 173 reference items.

Chapter 1 OVERVIEW

1.1. SURGICAL INFECTIONS

1.1.1. Definition of sepsis

Sepsis is the systemic response to infection, manifested by two or more of the following conditions as a result of infection: (1) temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$; (2) heart rate >90 beats/minute; (3) respiratory rate >20 breaths/minute or $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg; and white blood cell count $>12,000/\text{ml}$, $<4,000/\text{ml}$, or $>10\%$ immature (band) forms.

Severe sepsis is sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion: oliguria, alteration in mental status, lactic acidosis

Septic shock is sepsis-induced with hypotension (a systolic blood pressure <90 mmHg)

1.1.2. Definitions of sepsis and septic shock- updated 2016

- Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score 2 points consequent to the infection.

- The terminology “severe sepsis” becomes superfluous and is deleted.

- Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP 65 mm Hg and having a serum lactate level >2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation.

1.1.3. Surgical infection

Surgical infections are infections required surgical intervention or infection occurs within 14 days after a major surgical intervention.

1.1.4. Intra-abdominal infection

Intra-abdominal infection is an infection in any organ in the abdominal cavity. Abdominal sepsis is defined as an abdominal infection, which caused sepsis or septic shock.

1.1.9. Prognosis of patients with intra-abdominal sepsis

**** The independent prognostic factors***

Includes late intervention, initial severity conditions, malnutrition or comorbidities.

**** The prognostic scores***

There are several scores studied in prognosis of intra-abdominal infection. Two scores used commonly are APACHE II score and SOFA score.

**** The biomarkers***

- There are more than 200 different biomarkers have been studied in prognosis of patients with sepsis, in which, the most common are cytokines, CRP and lactate.

1.1.10. Management of patient with abdominal sepsis

Management of patient with abdominal sepsis is the combination of all three factors, including hemodynamic resuscitation, intravenous antibiotic therapy and surgical intervention. Besides, the postoperative resuscitation is very important, including circulatory resuscitation, respiratory support, treatment of fluid, electrolyte and acid-base imbalance, blood glucose control, nutrition, blood transfusion or hemodialysis when indicated.

1.2. PROCALCITONIN

1.2.1. Physiological characteristics of Procalcitonin (PCT)

PCT is a protein consisting of 116 amino acids, with a molecular weight of 13 kDa. Normally, PCT generated by the C-cells of the thyroid gland in response to hormonal stimulation. In patients with an inflammatory response caused by infection, some other organs outside the thyroid gland can produce PCT. Among which, the liver is an important organ. After infection, PCT increase after 2-3 hours and reached a peak after 12-24 hours. The half-life of PCT in the circulatory system is 24-30 hours. Then, PCT levels decrease and return to normal value in the next two days.

1.2.2. PCT value in prognosis and treatment sepsis/septic shock

1.2.2.1. Changes of PCT levels in sepsis/septic shock

PCT has been proven to be highly valuable in the diagnosis of different types of infections, especially in patients with severe sepsis and septic shock.

1.2.2.2. PCT related to the severity of infection

PCT concentration has also proven to relevant to the severity of the infection. Many authors suggest that the PCT not only is valuable in the diagnosis, but also can be used in the prognosis and monitoring during treatment of infectious patients.

1.2.2.3. Value of PCT in mortality prognosis in patients with severe sepsis and septic shock

The mortality prognostic value of the initial PCT level has not been agreed. Some authors have found that the initial concentration of PCT is valuable for mortality prognosis, whereas some other studies have found that it has been less valuable than the change of PCT after treatment interventions in mortality prognosis.

In 2007, Novotny and his colleagues studied on 106 patients with Intra-Abdominal infection after surgery and found that PCT concentrations and APACHE II score were two factors that independent value in mortality prognosis. Xavier Viñas Trullen

concluded that PCT concentrations are associated with the severity of abdominal infection, The increasing over 10 ng/mL of PCT concentrations has value for mortality prognosis. Many studies have shown that the changes of PCT concentrations during treatment has good values in mortality prognosis. The study of Reith showed that the initial PCT concentrations between mortality patients and survival patients were no significant difference. However, in survival patient, PCT reduced rapidly while the PCT continued to rise in mortality patients. Rau found that if PCT concentrations is less than > 1 ng/mL after 7 days with surgical treatment, it has value in mortality prognosis with 97% of sensitivity and 80% of specificity.

1.2.3. Prognostic value of PCT abdominal sepsis

Besides mortality prognostic value, the change of PCT concentrations also allows to prognosis the therapeutic response and complications after surgery. Novotny found that patients were well-controlled of infection, the PCT concentrations decreased rapidly on the second day, conversely, PCT concentrations were not reduced in patients with poor control. Volker Assfalg indicated that the PCT ratio on postoperative days (PODs) 1 and 2 is a single parameter-based reliable predictor of successful surgical eradication, values above 1.1 correlated with effective treatment with a sensitivity of 93% and specificity of 71%.

1.2.4. The domestic studies were related to PCT

Chapter II

SUBJECTS AND METHODS

2.1. SUBJECTS

2.1.1. Inclusion criteria

- 1) Age ≥ 18 ; 2) After surgery of intra-abdominal sepsis and there were sufficient criteria for the diagnosis of severe sepsis or septic shock.

2.1.2. Exclusion criteria

- Patient did not agree to participate in research.
- Patient had abdominal infection status cause of complications after elective surgery or who had received antibiotic therapy for several day before surgery.
- Patients with cancers, HIV infection or used of immunosuppressive drugs.

2.2. METHODS

2.2.1. Study design

- Descriptive study with follow-up.

2.2.2. Date and location of the study

- This study was conducted in the Department of Anesthesia and Intensive Care B, Hue Central Hospital, from October, 2012 to October, 2015.

2.2.3. Sample size

Estimating sample size of the 1st objective: was calculated based on the coefficient of correlation r . Choose $\alpha = 0,01$; $\beta = 0,2$ and the coefficient of correlation r between PCT and CRP (according to Lutfiye Oksuz's study was 0,492); the sample size calculated was 42 patients.

Estimating sample size of the 2nd objective: was calculated based on the specificity of prognostic value. According to Tchaikowski's study, the prognostic value of PCT clearance $<50\%$ after 7 days of mortality with the specificity was 0,971. Choose $w = 0,05$ and the mortality of sepsis and septic shock in the literature was 40%; so the sample size was 73 patients.

Total, the sample size was estimated for the both objectives with 5% additional was 100 patients.

2.2.4. Patient selection

Patient selection follows the inclusion criteria and the exclusion criteria of the study.

2.2.5. Study variables and parameters

2.2.5.1. For the 1st objective:

- Determine the PCT levels of patients with abdominal infection at the times of study, change PCT levels by gender, age, bacterial culture result and between sepsis with septic shock.

- Correlation between the PCR levels with temperature, leukocyte count (WBC) and CRP at times of study.

2.2.5.2. For the 2nd objective:

- Assessed the value of the PCT level at T0 and the PCT clearance to predict the complications and mortality in patients with postoperative abdominal sepsis.

- Compared the areas under the curve (AUC) to predict the complication and mortality between the PCT level at T0 and the PCT clearance with APACHE II, SOFA scores and lactate.

- Univariate and multivariate regression analysis of PCT levels, PCT clearance and other parameters to predict the complications and mortality.

2.2.6. Research facilities

- Multiple function monitor (Hewlett-Packard HP®), respiratory and circulatory resuscitation facilities.

- Cobas® 6000 Immunity-Biochemistry analyzer (®Roche).

- APACHE II and SOFA scores available for lookup.

2.2.7. Conducting research and data collection

2.2.7.1. Times of study

- T0: Admission to the post-operative intensive care unit.

- T1: after 24 hours of T0

- T2: after 48 hours of T0

- T5: after 5 days of T0.
- T7: after 7 days of T0

2.2.7.2. Enrollment of patients

The patients postoperative abdominal infections, with inclusion criteria was enrolled in the study, patients with exclusion criteria will be rejected.

2.2.7.3. Collection of the initial parameters

After the patients arrived ICU, we recorded the initial parameters such as clinical symptoms and intra-operative outcomes, the organ of infection, all patients were collected peritoneal fluid for bacterial culture routinely.

We have also blood tested for the PCT, CRP, lactate, blood count, electrolytes, blood gases, liver enzymes, kidney function, blood clotting function at the same time (T0).

2.2.7.4. Management of the patients

All patients were received the same treatment protocol base on the recent recommendations of sepsis/septic shock management. After surgery, the patients were continued resuscitation, including circulatory and respiratory supports, treatment of fluid, electrolyte and acid-base imbalance, blood glucose control, nutrition, blood transfusion or hemodialysis when indicated.

2.2.8. Patients follow – up

- The patients were followed - up daily. We recorded clinical symptoms and have blood tested of PCT, CRP and lactate at the times of the study.

We collected the frequency of a complicated postoperative course. The complications was diagnosed if one or several of the following complications became evident until discharge: need for reoperation; intra-abdominal abscesses, anastomotic leakages; abdominal wall

infection or infection in any other organs. We also collected other outcome including ICU stay, hospital stay and mortality.

2.2.9. Laboratory measurements

- Serum PCT measurement with Cobas® 6000 Immunity-Biochemistry analyzer (with analyzer reagents of ®Roche). The functional assay sensitivity met the Roche Diagnostics specification of 0.06 ng/mL.

- C-reactive protein (CRP) was measured with Cobas® 6000 Immunity-Biochemistry analyzer (with Analyzer reagents from Japan) based on a particle-enhanced immunoturbidimetry method

- Other tests: blood gases, electrolytes, blood lactate, urea, creatinine, SGOT, SGPT were measured routinely on Olympus AU 640 automated machines and COBAS® 6000.

- Bacterial culture were done by automated machines, namely Bactec 9050 and bact Alert.

2.2.10. Statistics and data analysis

All data were assessed by SPSS Software, version 19.0. and by Medcal. Software, version 11.3.1.0.

2.3. ETHICS IN THE STUDY

Research has been approved by the Committee of Hanoi Medical University and Hue Central Hospital.

Chapter 3

RESULTS

3.1. PATIENTS COMMON CHARACTERISTICS

3.1.1. Age and gender

Gender: Male is the majority with 63%. Male/female ratio: 1,7/1. Age average: $59,8 \pm 19,98$, the ages most common were from 40 to 59 year-olds, with 71.6%; the lowest was 18 and the highest was 98 years old.

3.1.2. Clinical characteristics and outcomes

The majority of patients were hospitalized > 24 hours (75%). APACHE II and SOFA Score were 18.43 ± 8.9 points and 9.17 ± 5.7 points, respectively. The ratio of sepsis was 62% and septic shock was 38%. The ratio of patients with postoperative complications (including death) was 42%. The mortality was 31%.

3.1.3. Causes of intra abdominal sepsis

The most common causes of intra abdominal sepsis were gastro-duodenal perforation (30%) and colon perforation (25%).

3.1.4. Bacterial culture results

There were 75 patients had positive culture, in which 47% of cases was one type of bacteria, 21% 2 types of bacteria and 3% 3 types of bacteria, there was 4 patients with *candidiasis*. Among the isolated bacteria, the majority were aerobic bacteria by 90%, anaerobic bacteria were only 6%. The most common bacteria were *E. Coli* (43%) and *Pseudomonas aeruginosa* (12%).

3.2. THE PCT LEVELS AND THE CORRELATION BETWEEN PROCALCITONIN WITH TEMPERATURE, WHITE BLOOD CELL AND CRP

3.2.1. The PCT levels.

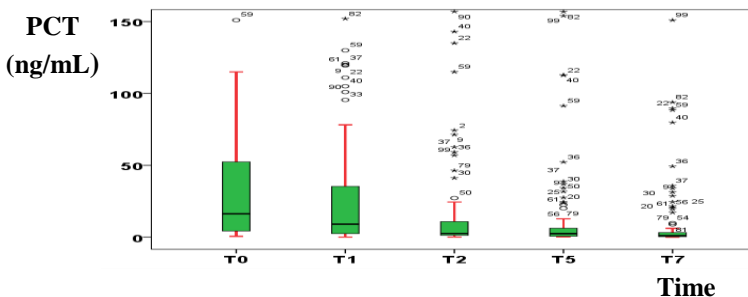


Figure 3.1. PCT levels at the time of study

The PCT level was highest at T0 (17,84 ng/mL) and decreased gradually over the time of the study.

3.2.2. The correlation between PCT with temperature, white blood cell and CRP

Bảng 3.12. The correlation between PCT with temperature, white blood cell and CRP

Correlation		Temperature	WBC	CRP
PCT	r	0.297	0.16	0.38
	p	< 0.01	< 0.01	< 0.001
	n	467	463	465

The PCT levels had moderate positive correlation with CRP levels ($r = 0.38$, $p < 0.001$) and low positive correlation with temperature ($r = 0.297$) and WBC ($r = 0.16$).

3.2.3. PCT and CRP kinetic in survivors

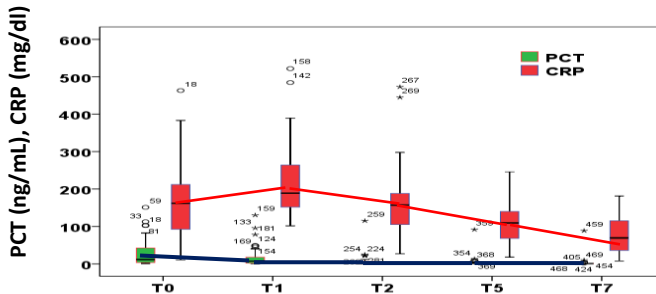


Figure 3.2. PCT and CRP kinetic in survivors

In the survivors the PCT levels were highest at T0 and decreased gradually over the time, whereas the CRP levels were still rising at T1 and decreasing slowly in the next days.

3.3. THE PROGNOSTIC VALUE OF PCT

3.3.1. Compare the value of PCT with lactate, CRP, APACHE II and SOFA score in predicting of mortality.

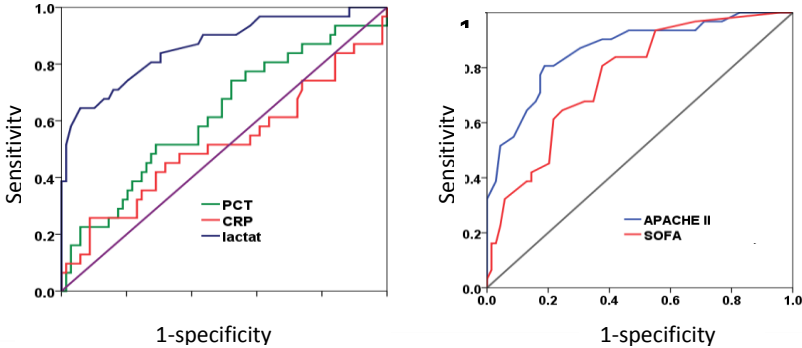


Figure 3.15 and 3.16. The Receiver operating characteristics (ROC) curves of PCT, CRP and lactate (left) and APACHE II, SOFA score (right) in the prognosis of mortality

The PCT level at T0 had low value in the prognosis of mortality with AUC was 0.62 ($p > 0.05$)

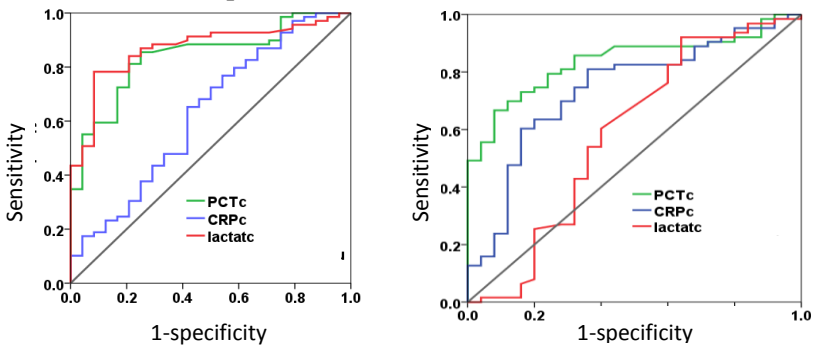


Figure 3.17 and 3.18. The ROC curves of PCTc, CRPc and lactate-c at T2 (left) and at T7 (right) in the prognosis of mortality

The PCTc at T2 and T7 had good value in the prognosis of mortality with AUC was 0.86 and 0.83; $p < 0.01$, respectively.

Table 3.20. Compare the prognostic value of PCT with other parameters

Parameters	PCT – T0 (AUC=0.62)	PCTc-T2 (AUC=0.86)	PCTc-T7 (AUC=0.83)
APACHE II(AUC=0.86)	p <0.001	p = 0.91	p = 0.79
SOFA (AUC = 0.76)	p = 0.014	p = 0.065	p = 0.078
CRP-T0 (AUC = 0.52)	p = 0.47	-	-
lactate-T0 (AUC = 0.86)	p<0.001	-	-
CRPc-T2 (AUC = 0.69)	-	p = 0.023	-
Lactatec-T2 (AUC= 0.84)	-	p = 0.78	-
CRPc-T7 (AUC = 0.71)	-	-	p = 0.042
Lactatec-T7 (AUC= 0.62)	-	-	p < 0.001

The prognostic value of PCT level at T0 was lower than APACHE II score, SOFA score and lactate levels in predicting of mortality ($p < 0.05$). At T2, the prognostic value of PCTc was similar to APACHE II, SOFA score and lactate in predicting of mortality ($p > 0.05$). At T7 the prognostic value of PCTc was similar to APACHE II, SOFA score, but higher than lactate ($p < 0.05$).

3.3.2. Compare the value of PCT with lactate, CRP, APACHE II and SOFA score in predicting of complications after surgery.

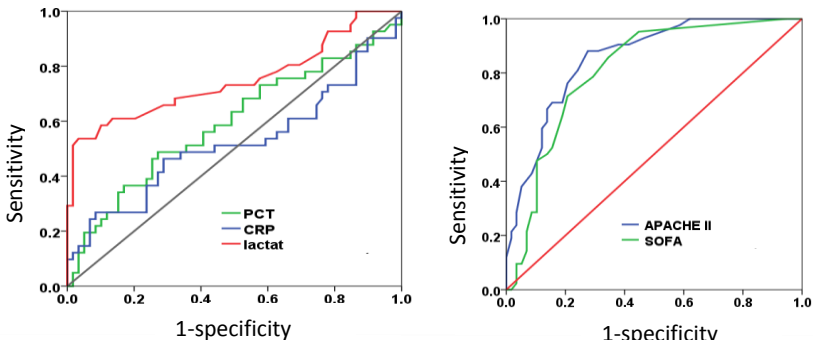


Figure 3.21 and 3.22. The Receiver operating characteristics (ROC) curves of PCT, CRP and lactate (left) and APACHE II, SOFA score (right) at T0 in the prognosis of complications

The PCT level at T0 had also low value in the prognosis of complications with AUC was 0.62 ($p > 0.05$).

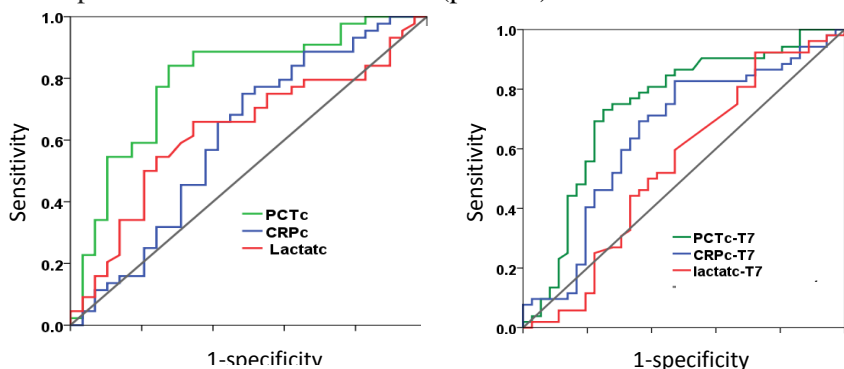


Figure 3.23 and 3.24. The ROC curves of PCTc, CRPc and lactate-c at T2 (left) and at T7 (right) in the prognosis of complications

The PCTc at T2 and T7 had acceptable value in the prognosis of mortality with AUC was 0.76 and 0.75; $p < 0.01$, respectively.

3.3.3. Multiple logistic regression analysis of risk factors for mortality and complications in abdominal sepsis

3.3.3.1. Multiple logistic regression analysis of risk factors for mortality

Bảng 3.29. Multiple logistic regression analysis of risk factors for mortality

Factors	p	OR	KTC95%
Shock	0.01	26.572	2.15 – 327.59
APACHE II > 20 <u>points</u>	0.045	7.522	1.05 – 53.89
Lactat-T0 > 4.1 mmol/L	0.038	21.452	1.181 – 389.5
PCTc-T2 < 50%	0.042	22.237	1.12 – 441.62
PCTc-T7 < 80%	0.008	31.225	2.47 – 394.47

Shock, APACHE II score > 20 points, lactate-T0 > 4,1mmol/L, PCTc-T2 <50%, PCTc-T7 <80% were independent prognostic factors in predicting mortality

3.3.3.2. Multiple logistic regression analysis of risk factors for complications

Bảng 3.31. Multiple logistic regression analysis of risk factors for complications

Factors	p	OR	KTC95%
Shock	0.043	6.254	1.06 – 36.82
APACHE II >20 points	0.256	2.401	0.53 – 10.88
Lactat-T0 > 4.1 mmol/l	0.197	5.763	0.40 – 82.21
PCTc-T2 < 50%	0.003	13.206	2.39 – 72.79
PCTc-T7 < 80%	0.040	3.816	1.064- 13.67

Shock, PCTc-T2<50%, PCTc-T7<80% were independent prognostic factors in predicting complications but APACHE II score and lactate were not independent prognostic factors for complications in multiple logistic regression analysis.

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. PATIENTS COMMON CHARACTERISTICS

Although there have been many advances in diagnosis and treatment, but the mortality in patients with sepsis/septic shock, in particular abdominal sepsis is still high. In our study reported the incidence of patients with postoperative complications (including death) was 42% and the mortality rate was 31%. The mortality of patients in the literature is 30-50%, depending on the centers. According Pieracci, the mortality of patients with sepsis depends not only on the appropriate therapy, but also on the initial severity of the patients.

4.2. THE PCT LEVELS AND THE CORRELATION BETWEEN PROCALCITONIN WITH TEMPERATURE, WHITE BLOOD CELL AND CRP

4.2.1. The PCT levels in patients with abdominal sepsis/septic shock after surgery.

The results of our study showed that the PCT levels were highest at T0 (17.84 ng/mL), then descending gradually through the time of the study compared to the initial value. In normal condition, PCT serum levels are very low, it increases in case infection, especially in sepsis/septic shock. After the surgical intervention and antibiotic therapy for infection control, PCT levels will drop rapidly. Our results were similar to the results of Guntars Pupelis, researchers found PCT levels immediately after surgery in patients abdominal sepsis was 16.9 (4.5- 45.6) ng/mL, and the PCT levels in patients with shock were higher than in the patients without shock. B. Rau found that PCT levels in patients with multi-organ failure were highest in the first days after surgery, and the PCT levels were 22.9 (13.3-53.4) ng/mL. Reith et al, found that PCT levels increased slightly in abdominal surgery patients without infection and much higher in patients with sepsis.

4.2.2. The correlation between PCT with temperature, white blood cell and CRP

Clinical symptoms such as temperature and white blood cell and CRP are the most interested parameters in the diagnosis and treatment of patients infection. However, they are very unspecific for sepsis, especially in surgical patients. We found that PCT levels had a weak positive correlation with temperature ($r= 0.297$) and leukocytes ($r = 0.16$); but there was a moderate positive correlation with CRP ($r = 0.38$; $p < 0.001$). Temperature and leukocytes are 2 parameters of the inflammatory response system. They may vary due

to many different reasons and not specific for infection. CRP is also less specific in prediction of the severity of bacterial infections. CRP levels were particularly high increases even with mild inflammatory response and don't increase further when there is a dysfunction organ. Many other authors such as Oberhoffer. F.M; Nenad Ivancevic or Brunkhorst have proven the PCT levels are more related to the severity of infection than temperature and white blood cell and CRP.

4.2.3. Comparison the kinetics of PCT with CRP

The kinetics of CRP is not really consistent with the progression of clinical infections. CRP levels rise slowly after infection and decreases slowly after a few days, whether infections has been controlled. In contrast, PCT levels rise early after infection and decreases rapidly in 24-48 hours if the infection is controlled. Analysis the evolution of PCT and CRP concentrations over time of study, we found that in the patients survived, the PCT levels were highest in the first day after surgery and significantly decreasing in the following days ($p < 0.01$) whereas CRP levels continued to rise on day 2 and decreased only in the 5th and 7th day after surgery (chart 3.2). Similar results have been recorded by many other studies, Castelli found that the change of the PCT levels was faster than CRP in response to infection, so the PCT is more useful parameter in the prognosis and monitor response to treatment of infections.

4.3. THE PCT LEVELS AND THE CORRELATION BETWEEN PROCALCITONIN WITH TEMPERATURE, WHITE BLOOD CELL AND CRP

4.3.1. The prognostic value of PCT level at T0 in patients with abdominal sepsis/septic shock after surgery.

The initial PCT level is an important factor for the diagnosis of infections, but the prognostic value of this factor in mortality is still not confirmed. Some studies suggest that the initial PCT level related

to the severity of infection and mortality. Whereas the others found that although the initial PCT level is related to the severity of infection, but have a low value in mortality prognosis. In our results showed that PCT level at T0 had a low prognostic value (with AUC of 0.62 of mortality and of 0.59 of complications; $p > 0.05$). This meant the initial PCT level is not related to the risk of complications and mortality. Similar results were also recorded in the study by Tran Thi Nhu Thuy, the author found that the initial PCT levels in patients with shock were significantly higher in comparison with in patients without shock, but there was no difference between survivors and nonsurvivors. Sari Karlsson found that the initial PCT level has low prognostic value in mortality with AUC of 0.42 (95% CI 0.34 - 0.54; $p = 0.19$). But in contrast, there are also many other authors, such as Christophe Clec'h; Dan Liu; Le Xuan Truong; Dao Bach Que Anh and Pham Thai Dung, found that the initial PCT levels have a good prognostic value in mortality of patients with sepsis and septic shock. So, why there are difference results in the studies? This can be explained by several reasons: Firstly, PCT levels change with a very wide range (from <0.05 ng/mL to thousands ng/mL; secondly, it is very difficult to determine the onset of infection; thirdly, there are many different factors affect the change of PCT levels and finally, sepsis is a complex condition, individual responses to infection is also very different. Therefore, it is not useful to use only a single PCT level to the prognosis of patients with abdominal sepsis.

4.3.1.2. The value of PCR clearance (PCTc) in prognosis of mortality and complications

The PCT level at one time may have limited value due to the differing levels at different stages of infection and the time from onset to hospitalization also difficult to determine. PCT levels increase in case infections, but it will decrease rapidly if the infection is effectively

controlled. Therefore, although the initial PCT levels rise very high, but if the patient response to treatment, the PCT levels will decrease rapidly to the normal values. Ruiz Dodríguez is the first person descriptive the kinetic of PCT by the PCT clearance (PCTc). Based on the half-life of PCT is 24-30 hours and the results of other studies, we analyzed PCTc at T2 (PCTc-T2) (after 48 hours) and T7 (PCTc-T7) (after 7 days in comparison with T0) in the prognosis of postoperative complications and mortality. The results showed that PCTc-T2 (<50%) and PCTc-T7 (<80%) have good value in the prognosis of mortality with AUC was 0.86 and 0.83; $p < 0.01$, respectively; Besides, PCTc-T2 and PCTc-T7 have acceptable value in the prognosis of complications with AUC was 0.76 and 0.75; $p < 0.01$, respectively. The PCTc-T2 and PCTc-T7 are independent factors in the prognosis of mortality and complications in multiple logistic regression. Our results confirm again the prognostic value of PCTc in patients with abdominal sepsis. Ruiz-Rodriguez found that PCTc after 48 hours have a good prognostic value in the prediction of mortality with AUC was 0.86; $p < 0.01$. S. Karlsson also found that PCT levels at the time admission and at 72 hours had no significant difference between the survivors and non-survivors ($p = 0.99$). However, PCT levels fell more than 50% after 72 hours were valuable of survival prognosis. Similarly, of the mortality prognostic value of PCTc at 48 hours, according to Suberviola with the AUC was 0.79; $p < 0.05$, and according to M. B. M. Nor was 0.69 (0.53-0.84). Tran Thi Nhu Thuy found that PCT levels have no significant difference between the survivors and non-survivors, but the PCTc at 24 hours and 48 hours of the survivors were significantly higher than the non-survivors ($p < 0.001$).

Besides, the prognostic value of mortality, the PCTc is also valuable for complications prognosis or poor response to initial therapy. J. L. Vincent suggested that patients with PCT levels decreased rapidly after

initial interventions proven that the therapy was effective to control infection and no need to change. In contrast, the increasing PCT levels proves continues infections and require to reassess the diagnosis and treatment therapy. Novotny and Assfalg studied in patients after surgery with abdominal sepsis found that patients with PCT levels decreased after surgery (ratio PCT day 1st/day 2nd) > 1.1 was a prognostic factor of successful surgery with a sensitivity of 93 % and a specificity of 71%. Takakura showed the change of PCT levels between day 1 and day 3 after surgery had a good prognostic value in the prediction of surgical site infection, the value was better than WBC and CPP. Suberviola compared between patients with and without reduction of PCT level after 48 hours of treatment. Results found that the patients without reduction of PCT levels had a higher ventilated rate, more hospital stays and higher mortality than the patients with PCT reduced. Emmanuel Pierre Charles said that after two days of treatment, PCTc is a valuable factor to predict response to antibiotic therapy. The patients with appropriate antibiotic therapy had the reduction of PCT levels more than patients with inappropriate antibiotics.

4.3.2. Comparison of the prognostic value of mortality between PCT and lactate

The prognostic value of mortality of the PCT level at T0 was lower than lactate levels at the same time ($p < 0.05$). After 48 hours, the prognostic value of mortality of the PCT clearance was similar to lactate clearance ($p > 0.05$), but after 7 days the prognostic value of mortality of the PCT clearance was higher than lactate clearance ($p < 0.05$). Thus, unlike the initial PCT, initial lactate is an important parameter in the classification of the severity and mortality prognosis in patients with sepsis and septic shock. A high initial lactate levels reflect the impaired perfusion should be resuscitated immediately. However, lactate is an unspecific factor to diagnose and monitor infection. Thus many authors

agree to use lactate to evaluate patients with sepsis and septic shock have resuscitated in first 24-48 hours after admission and don't use for monitoring response to treatment of infection in the following days. Our study is similar to the findings of A. Suarez-de-la-Rica, the authors also noted that the lactate levels at 24 hours and 48 hours were differences between the survivors and non-survivors, but not different at 72 hours. In contrast, the PCT levels after 72 hours were differences between the survivors and non-survivors.

4.3.2.3. Comparison of the prognostic value of mortality between PCT with APACHE II and SOFA score.

Our results showed that the prognostic value of mortality the PCT level at T0 was lower than APACHE II and SOFA score ($p < 0.05$), but the prognostic value of mortality of the PCT clearance were similar to APACHE II and SOFA score ($p > 0.05$). The multivariate regression analysis found that the PCT clearance and APACHE II score are the independent prognostic factors of mortality. Peter Panhofer and colleagues found that the APACHE II score has an acceptable prognostic value of mortality in patients with secondary peritonitis (AUC was 0.76). In another study in patients with visceral perforation, Kulkari and colleagues also found the APACHE II score had a good prognostic value of mortality with the AUC was 0.89. Azevedo noted that the PCT clearances at 24 hours and 48 hours after admission have a good prognostic value in mortality as similar as the SOFA score but the initial PCT level is not valuable. The authors concluded that the SOFA score should be replaced by the PCT clearance in the prognosis of patients with sepsis. Fernando López Rogelio found the APACHE II score was closely related to mortality ($r = 0.707$; $p = 0.01$) whereas the initial PCT level was not associated with mortality ($r = 0.303$; $p = 0.61$).

Besides predicting of mortality, the PCTc also provide information to predict the complications after surgery. Assfalg demonstrated that the

PCT ratio on postoperative days (PODs) 1 and 2 was correlated with the success of the operation. If the ration values above 1.1, so the successful elimination of the intra-abdominal focus could be confirmed, with a sensitivity of 93 % and a specificity of 71 %. Whereas the APACHE II score ratio on postoperative days 1 and 2 was not correlated with surgical results. The authors concluded that the ICU scoring systems such as the APACHE II score and (SOFA) score can predict the general outcome, but fail to predict ongoing abdominal infections.

CONCLUSION

1. The procalcitonin levels and the correlation between procalcitonin with temperature, white blood cell and CRP in postoperative patients with abdominal sepsis/septic shock.

The PCT level was highest at T0 (17,84 ng/mL) and decreased gradually over the time of the study.

The PCT levels had moderate positive correlation with CRP levels ($r = 0.38$, $p < 0.001$) and low positive correlation with temperature ($r = 0.297$) and WBC ($r = 0.16$).

- In the survivors the PCT levels was highest at T0 and decreased gradually over the time, whereas the CRP levels were still rising at T1 and decreasing slowly in the next days.

2. Comparison of prognostic value of procalcitonin with lactate, APACHE II and SOFA score in prediction of mortality and complications in patients with sepsis.

The PCT level at T0 had lower value in the prognosis of mortality and complication in comparison with lactate, APACHE II and SOFA score at the same time.

The prognostic value in predicting of mortality and complications of PCT clearance after 48 hours and 7 days were similar to APACHE II, SOFA score and lactate clearance after 24 hours ($p > 0.05$).

- PCT clearance after 48 hours and 7 days were the independent factors in predicting mortality and postoperative complications in the multivariate regression analysis.

SUGGESTIONS

1. A single PCT concentration should be replaced with the PCT clearances in prognosis of patients with abdominal sepsis because, a decrease in concentration is more important than absolute values for the prediction of survival and eradication of an intra-abdominal septic focus.
2. Future research directions: The role of PCT levels and PCT clearance to guide the antibiotic therapy in patients with postoperative abdominal sepsis and septic shock.

MINISTRY OF EDUCATION MINISTRY OF HEALTH
AND TRAINING
HANOI MEDICAL UNIVERSITY



TRAN XUAN THINH

**EVALUATION THE SERUM LEVELS OF
PROCALCITONIN AND THE PROGNOSTIC VALUE OF
PROCALCITONIN IN PATIENTS WITH SEPSIS/SEPTIC
SHOCK AFTER ABDOMINAL SEPSIS SURGERY**

Specialty: ANESTHESIA AND REANIMATION

Code: 62 72 01 21

SYNOPSIS OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HA NOI – 2017

**The Work has been successfully completed at:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Science supervisors:

1. Ass.Prof. PhD. TRINH VAN DONG
2. Ass.Prof. PhD. HO KHA CANH

Opponent 1:

Opponent 2:

Opponent 3:

The thesis has been defended at University-level Thesis Evaluation
Council held in Hanoi Medical University

At. (hour)./...../2017 (date)

This thesis may be found at:

- National Library
- Central Medicine Information Library
- Library of Hanoi Medical University

**THE LIST OF PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE
THESIS TOPIC**

1. **Tran Xuan Thinh**, Ho Kha Canh, Trinh Van Dong (2015). Prognostic value of procalcitonin in treatment of patients with peritonitis, *Journal of Medicine and Pharmacy*, No 30. 96 – 101
2. **Tran Xuan Thinh**, Trinh Van Dong (2015). Comparison of the prognostic value of serum procalcitonin with C-reactive protein levels in patients with postoperative peritonitis. *Journal of Practical Medicine*. No 12 (988), pp. 26 – 29
1. **Tran Xuan Thinh**, Ho Kha Canh, Trinh Van Dong (2016). The prognostic value of procalcitonin in patients with postoperative peritonitis. *Journal of Practical Medicine*, No. 1015. pp.182-186.