



Faktorer som kan forutsi sepsisutvikling etter multitraume
Factors that can predict sepsis development after polytrauma

Kandidatnummer: 17

VID vitenskapelige høgskole
Campus Haraldsplass, Bergen

Fordypningsoppgave

Videreutdanning i akuttmedisinsk sykepleie

Kull: 2020-2022

Antall ord: 3774

28.04.2022

Sammendrag

Innledning: Multitraume er flere fysiske skader på kroppen som har skjedd samtidig. I 2020 ble over 9000 personer tatt imot på norske sykehus med mistenkt alvorlig traume. Sepsis er en vanlig og svært alvorlig komplikasjon etter traume. I denne litteraturstudien blir det gjennomgått forskning på hvorvidt biomarkører kan forutsi sepsisutvikling etter et multitraume. Tidlig diagnostikk og god behandling er viktig da pasienter som utvikler sepsis etter multitraume har større dødelighet.

Problemstilling: Hvilke faktorer kan forutsi sepsisutvikling hos multitraumepasienten?

Metode: Litteraturstudie.

Resultat: ISS og APACHE-II skår blir brukt for å måle traumets alvorlighetsgrad og alvorligheten av pasientens sykdom. Alle inkluderte artikler bruker ISS som skåringsverktøy. Fire studier fant at høyere ISS skår øker sjansen for sepsisutvikling. Interleukiner, thioeredoksin, presepsin, HMGB1, syndekan-1, pyroptose og MCP kan brukes som biomarkør for utvikling av sepsis etter multitraume. HBP kan ikke brukes som biomarkør for sepsis, men kan si noe om alvorligheten av skaden.

Konklusjon: Flere biomarkører, slik som interleukiner, thioeredoksin, presepsin, HMGB1, syndekan-1, pyroptose og MCP, kan brukes for å forutsi hvilke multitraumepasienter som med større sannsynlighet vil utvikle sepsis under sykehusoppholdet. Biomarkørene er mer pålitelige dersom de blir brukt sammen med ISS.

Nøkkelord: Traume, sepsis, biomarkører, multitraume.

Abstract

Introduction: Polytrauma describes a condition with multiple physical injuries on the body that have happened at the same time. In 2020 were over 9000 people admitted to Norwegian hospitals with suspected serious trauma. Sepsis is a common and serious complication following trauma. In this literature review study articles are reviewed on whether biomarkers can predict sepsis development after polytrauma. Early diagnostics and proper treatment are important as patients who develop sepsis after polytrauma have a higher mortality rate.

Study aim: Which factors can predict sepsis development in the polytrauma patient?

Method: Literature review study.

Results: ISS and APACHE-II scores are used to evaluate the severity of the trauma and the severity of the patient's illness. All included articles use ISS as a scoring tool. Four of the studies found that a higher ISS score increases the chance of developing sepsis. Interleukins, thioredoxin, presepsin, HMGB1, syndecan-1, pyroptosis and MCP can be used as biomarkers in predicting the development of sepsis after polytrauma. HBP cannot be used as a biomarker for sepsis but can be used when evaluating the seriousness of the injury.

Conclusion: Multiple biomarkers, such as interleukins, thioredoxin, presepsin, HMGB1, syndecan-1, pyroptosis and MCP can be used to predict which polytrauma patients have a higher likelihood of develop sepsis while hospitalized. The biomarkers are more reliable if they are used together with the ISS score.

Key words: Trauma, sepsis, biomarkers, polytrauma.

Innholdsfortegnelse

1 Innledning.....	1
1.1 Introduksjon av tema.....	1
1.2 Problemstilling	1
1.3 Hensikt	1
1.4 Avgrensning	2
2 Metode	3
2.3 Litteraturstudie som systematisk metode	3
2.4 Litteratursøk og utvelgelse av artikler	3
2.5 Analyse.....	4
2.6 Begrepsavklaring	5
3 Resultat.....	6
3.1 Tabell	6
3.2 Funn	8
3.2.1 ISS og APACHE-II score	8
3.2.2 Sepsisbiomarkører.....	9
4 Diskusjon	11
4.1 ISS og APACHE-II	11
4.2 Biomarkører.....	11
5 Konklusjon	15
5.1 Hvilke faktorer kan forutsi utvikling av sepsis hos multitraume pasienten?.....	15
6 Referanser	16
6.1 Litteraturliste	16
Vedlegg 1 - Søkehistorikk	18
Vedlegg 2 – PICO-Skjema	21
Vedlegg 3 – Kvalitetsvurdering av artikler	22

1 Innledning

1.1 Introduksjon av tema

Begrepet *traume* er en betegnelse på skade på kroppen etter en ulykke eller en voldshendelse. Når pasienten har flere fysiske skader som er oppstått samtidig kalles det *multitraume*. (Stafseth & Eidsaa, 2020, s. 630). I 2020 ble over 9000 pasienter tatt imot på norske sykehus med mistenkt alvorlig traume (Dahlhaug & Røise, 2021, s. 9). Årlig dør rundt 200-500 traumepasienter i Norge som følge av skadene (Stafseth & Eidsaa, 2020, s. 630). Utvikling av sepsis er en av de hyppigste komplikasjonene og medvirkende årsakene til dødeligheten etter gjennomgått multitraume (Halldorsdottir et al., 2018, s. 963). Det blir flere steder forsket på om det finnes noen måte å forutsi sepsisutvikling blant pasienter som har gjennomgått multitraume (Ahmed Ali et al., 2018; Halldorsdottir et al., 2018; Yu-chang et al., 2018).

Behandlingen traumepasienter får og kvaliteten av den har mye å si for hvilke senfølger pasienten kan få i ettertid, og for overlevelsen (Stafseth & Eidsaa, 2020, s. 631).

Multitraumepasienter som utvikler sepsis etter skaden har økt dødelighet (Zhang et al., 2021, s. 6) og tidlig diagnostikk og behandling er derfor helt nødvendig for god prognose. Imidlertid kan det å diagnostisere sepsis etter multitraume være mer komplisert enn å diagnostisere sepsis uten at et traume er til stede. Dersom man hadde hatt tilgang til en blodprøve med en såkalt *biomarkør* som kunne forutsi sannsynlig sepsisutvikling før det skjer ville det vært til stor hjelp for pasientens behandling og prognose. (Halldorsdottir et al., 2018, s. 963). Yuchang et al. (2018) påpeker at dette er en problemstilling som det haster å finne ut av.

1.2 Problemstilling

Hvilke faktorer kan forutsi utvikling av sepsis hos multitraumepasienten?

1.3 Hensikt

Litteraturstudiets hensikt er å finne ut om det finnes faktorer som kan forutsi om en pasient som har gjennomgått et multitraume vil utvikle sepsis i etterkant. Faktorene som vil bli undersøkt i studien er biomarkører i pasientens blodprøver. Det vil videre gjennomgås

forskning for å finne ut om det er noen biomarkører som i tidlig fase kan si med stor sannsynlighet om en pasient vil utvikle sepsis i senere forløp.

1.4 Avgrensning

1.4.1 Inklusjonskriterier

Det er i denne oppgaven valgt følgende kriterier for inklusjon:

- Voksne pasienter (> 18 år).
- Gjennomgått alvorlig traume.
- Innlagt i sykehus.

1.4.2 Eksklusjonskriterier:

Følgende kriterier er valgt for eksklusjon:

- Pediatrike pasienter, det vil si alder under 18 år.
- Død innen tre dager etter ankomst sykehus.

2 Metode

2.1 Litteraturstudie som systematisk metode

En litteraturstudie er en studie der personen henter informasjonen fra allerede eksisterende forskning, fagkunnskap og teorier. Man gjør ikke en egen enkeltstudie, men går igjennom tidligere studier og ser de i sammenheng med hverandre. (Dalland, 2017, s. 207-211). I denne litteraturstudien er det brukt åtte artikler fra tidligere enkeltstudier som omhandler samme tema. I tillegg er også gjennomgått annen litteratur, slik som pensumbøker fra tidligere fag, andre artikler og annen litteratur slik som blant annet rapporter og nettsider.

2.2 Litteratursøk og utvelgelse av artikler

Artiklene som er brukt i denne oppgaven er funnet gjennom tre forskjellige søkemotorer; CINAHL, Medline og PubMed. Det er også gjort søk i søkemotoren Idunn, som vist i «Vedlegg 1», men ingen av artiklene som ble funnet her ble brukt. Søkemotorene som er hyppigst benyttet, ble valgt fordi de både er brukervennlige og samtidig har en avansert søkefunksjon som er enkel å bruke. Videre kan man her søke på engelsk, som ofte vil gi flere resultater enn kun ved norske søk. Som vist i «Vedlegg 1» er ordene «traume» og «sepsis» brukt i de fleste søk. Søkene ble gjennomført med boolske operatører, som vil si å bruke kombinasjonsord som «AND» eller «OR» (Helsebiblioteket, 2016). Det ble i denne oppgaven brukt boolske operatører med for eksempel «Sepsis OR septic OR septic shock», samt «trauma OR injury». Det er utarbeidet et PICO-skjema før søket etter litteratur startet, den kan sees i «Vedlegg 2».

Det finnes mye forskning på det valgte temaet, men det er valgt begrensninger for å finne det som er mest aktuell for problemstillingen. Begrensningene som er valgt er:

- Artikkelen må omhandle voksne pasienter (>18 år).
- Artikkelen må være yngre enn ti år. På de fleste søk er det brukt 2015-2022 som begrensning.
- Muligheten til å finne artikkelen i full tekst.
- Artikkelen er skrevet på engelsk eller et skandinavisk språk.

Artiklene, og studiene de omhandler, har både styrker og svakheter. Mye av forskningen er gjort i land med helsetjenester som er annerledes organisert enn i Norge. Dette kan føre til at man tolker studiene, språket eller prosedyrene på en annen måte enn det som er tiltenkt.

Det vil si at studiene da ikke er overførbare. Andre svakheter kan være: Få antall pasienter involvert i studiet, eller studieperioder som varer over lengre tid slik at prosedyrer rekkes å endres underveis. De fleste av studiene har imidlertid robusthet, god beskrivelse av metode og resultater og har dermed høy relevans for klinikken og lett overførbarehet som sin styrke.

7 av de 8 artiklene som er diskutert i oppgaven har omtalt godkjenning fra etisk komite på de forskjellige institusjonene (Ahmed Ali et al., 2018, s. 622; Eriksson et al., 2017, s. 139; Halldorsdottir et al., 2018, s. 963; Hoshino et al., 2017, s. 600; Wang et al., 2014, s. 2; Yu-chang et al., 2018, s. 2; Yuchang et al., 2018, s. 2). Flere har også skrevet om at skriftlig samtykke ble innhentet enten fra pasienten eller deres nærmeste pårørende (Ahmed Ali et al., 2018, s. 622; Eriksson et al., 2017, s. 139; Halldorsdottir et al., 2018, s. 963; Wang et al., 2014, s. 2; Yu-chang et al., 2018, s. 2; Yuchang et al., 2018, s. 2). En artikkel har ikke nevnt noe om etisk godkjenning (Wei et al., 2018). Etter god dialog med bibliotekar på VID, som har brakt på det rene at det er fordi det er et åpent manuskript av en artikkel som ikke ennå er publisert, er det likevel valgt å la den inngå i materialet.

2.3 Analyse

Hver artikkel som er inkludert i drøftingen er nøye utvalgt. For hver artikkel ble metode og resultatdelen gjennomgått for å se om de var relevant nok til valgt problemstilling i denne litteraturstudien. Det er gjennomgått over 1000 resultater i forskjellige søkemotorer, som vist i vedlegg «søkehistorikk», og mange gjennomleste abstrakt og artikler ble ikke inkludert. Det ble valgt aldersbegrensning for artikkelsøkene som beskrevet over, og artiklene som er valgt ut til drøfting er alle publisert innenfor de siste ni årene (2014-2022). Nøkkelfunnene i artiklene ble identifiserte, og tematiserte i forhold til ISS, APACHE-II skår og alle biomarkørene som er brukt i de respektive studiene. Alle artiklene er også kritisk vurdert ved hjelp av sjekklister, se «Vedlegg 3». Likheter mellom de forskjellige studiene er at alle er kohortstudier og alle studiene har undersøkt en biomarkør de har en hypotese om at kan forutsi sepsis etter et multitraume. Ulikheter mellom studiene er at de er utført i forskjellige land; tre av studiene er fra Kina (Wang et al., 2014; Yu-chang et al., 2018; Yuchang et al., 2018), og to fra Sverige (Eriksson et al., 2017; Halldorsdottir et al., 2018), mens de andre er fra USA (Wei et al., 2018), Egypt (Ahmed Ali et al., 2018) og Japan (Hoshino et al., 2017). Studiene har også forskjellig størrelse på kohortene som er brukt som deltakere i studien.

2.4 Begrepsavklaring

I den anvendte forskningen er det brukt flere forskjellige biomarkører. Følgende er forklaring på de biomarkørene som er brukt i oppgaven.

Heparinbindende protein (HBP): Et glykoprotein med antimikrobiell aktivitet som frigjøres ved leukocytaktivering. Proteinet er viktig i reguleringen av kroppens inflammasjonsreaksjon (Halldorsdottir et al., 2018, s. 963).

High mobility group box 1 (HMGB-1): Et protein med innflytelse i inflammasjonsreaksjonen i kroppen. Proteinet er bevist til å spille en viktig rolle i patologien til sepsis og organsvikt (Wang et al., 2014, s. 2).

Interleukin: Et protein som har mye å si for utvikling av betennelse, og er med på å kontrollere immunreaksjonene til kroppen (Harboe, 2020).

Monocyt kjemoattraktant protein (MCP): Et protein som regulerer leukocyt funksjoner. Det påvirker også inflammasjonsprosessen (Yuchang et al., 2018, s. 2).

Presepsin: Et protein som brukes som biomarkør for infeksjoner. Nivået stiger ved infeksjon og synker ved bedring eller behandling (Memar & Baghi, 2019, s. 649).

Prokalsitonin: Er produsert av C-celler og blir forhøyet under infeksjoner i kroppen. Proteinet ble først brukt på 90-tallet som en biomarkør for sepsis (Hoshino et al., 2017, s. 600).

Pyroptose: Er en markør for celle død som er avhengig av Caspase-1 for å bli aktivert. Pyroptose kommer ofte av inflammasjoner og kan være trigget av bakterielle infeksjoner. (Ryder & Choi, 2014).

Syndekan-1: Et proteoglykan som finnes i endotelglykokalyxen. Syndekan blir brukt som markør for utfall etter sepsis og traume. (Wei et al., 2018, s. 4).

Thioredotsin: Et endogent redoksprotein som blir sluppet ut i plasma under betennelsesreaksjoner og under oksidativt stress (Eriksson et al., 2017, s. 138).

3 Resultat

3.1 Tabell

De 8 artiklene er presentert i følgende tabell (Tabell 1). Alle 8 artikler er kvantitative kohortstudier; 6 prospektive studier og 2 retrospektive studier.

Tabell 1:

Forfatter/Titte I/årstall/tidssk rift	Studiets mål	Design	Utvalg	Resultat
Ahmed Ali et.al. Interleukin-17 as a predictor of sepsis in polytrauma patients: a prospective cohort study. 2018. European Journal of trauma and emergency surgery.	Kan det være sammenheng mellom interleukin-17 (IL-17) nivå ved innleggelse etter alvorlig multitraume og utvikling av sepsis?	Prospektiv kohort studie (kvantitativ)	100 voksne pasienter med alvorlig multitraume ble inkludert. Alle 100 pasientene deltok i studien.	Økt forekomst av IL-17 ved innleggelse etter alvorlig multitraume kan forutsi utvikling av sepsis.
Eriksson et.al. Thioredoxin a novel biomarker of post-injury sepsis. 2017. Free radical biology and medicine.	Kan forhøyede nivåer av thioredoxin (TRX) etter alvorlig traume forutsi sepsis hos traumepasienter?	Prospektiv kohort studie (Kvantitativ)	83 alvorlig skadede traumepasienter og 15 friske personer som kontrollgruppe ble inkludert i studien.	Forhøyede nivåer av TRX etter alvorlig multitraume settes i sammenheng med utvikling av sepsis.
Halldorsdottir et.al. Heparin-binding protein as a biomarker of	Kan heparin-bindende protein (HBP) være en biomarkør som forutsier	Prospektiv kohort studie (kvantitativ)	97 traumepasienter deltok i studien.	Ingen signifikant forskjell i HBP nivå hos pasienter som utviklet sepsis vs. pasienter som ikke utviklet sepsis. Det

post-injury sepsis in trauma patients. 2018. ACTA Anaesthesiologica Scandinavica.	utvikling av sepsis?			ble kun funnet høyere nivå av HBP på dag 5. HBP er ikke en egnet biomarkør for utvikling av sepsis hos traumepasienter.
Hoshino et.al. Incidence of elevated procalcitonin and presepsin levels after severe trauma: a pilot cohort study. 2017. Anaesthesia & intensive care	Er procalcitonin (PCT) og presepsin (PSEP) som til vanlig brukes som biomarkør for sepsis, forhøyet etter alvorlig traume?	Retrospektiv kohort studie (kvantitativ)	75 traumepasienter med ISS \geq 16. 180 pasienter ble først vurdert til studien, men 105 ble ekskludert.	PCT kan være utfordrende å bruke som biomarkør for utvikling av sepsis hos traumepasienter. PSEP ble funnet som forhøyet etter alvorlig traume og derfor en mulig biomarkør til sepsisutvikling.
Wang et.al. High plasma levels of high mobility group box 1 is associated with the risk of sepsis in severe blunt chest trauma patients: a prospective cohort study	Kan nivået av HMGB1 hos traumepasienter på dag 1, 3, 5 og 7 etter traume, ha sammenheng med utvikling av sepsis og multiorgansvikt?	Prospektiv kohort studie (kvantitativ)	57 traumepasienter var inkludert i studien etter at 26 var ekskludert.	HMGB1 var høyere hos pasienter som utviklet sepsis og multiorgansvikt når den ble målt på dag 3, 5 og 7 etter traume.
Wei et.al. Elevated syndecan-1 after trauma and risk of sepsis: a secondary analysis of patients from pragmatic, randomized	Kan pasienter med gjennomgått alvorlig multitraume og forhøyede verdier av syndecan-1 ha større sjanse for å utvikle sepsis	Retrospektiv kohort studie (kvantitativ)	512 pasienter ble inkludert i studien.	Forhøyet syndecan-1 nivå rett etter innleggelse med alvorlig multitraume kan være tegn på at pasienten senere vil utvikle sepsis.

optimal platelet and plasma ratios (PRPPR) trial. 2018. Journal of the American college of surgeons.	etter traumet?			
Yu-chang et.al Casepase-1-dependent pyroptosis of peripheral blood mononuclear cells predicts the development of sepsis in severe trauma patients. 2018. Medicine.	Kan prosenten av pyroptose i blodet være relatert til utvikling av sepsis hos multitraume pasienter?	Prospektiv kohort observasjons studie (Kvantitativ)	60 traumepasienter og 10 friske som kontrollgruppe over 8 mnd. 7 pasienter ble ekskludert av først utvalgte 67 pasienter.	Funn av høyere grad av pyroptose i blodet hos traumepasienter, mulig sammenheng med utvikling av sepsis.
Yuchang et.al. Early plasma monocyte chemoattractant protein 1 predicts the development of sepsis in trauma patients 2018. Medicine.	Kan det være sammenheng mellom monocytte moattraktant protein-1 (MCP-1) nivå i blod og utvikling av sepsis hos multitraume pasienter?	Prospektiv kohort observasjons studie (kvantitativ)	72 pasienter delt inn i sepsis gruppe og ikke-sepsis gruppe. Av 81 i første utvalg var 9 ekskludert.	Nivå av MCP-1 kan ha sammenheng med utvikling av sepsis. Sammen med ISS kan MCP-1 nivå være en måte å tidlig forutsi utvikling av sepsis.

3.2 Funn

3.2.1 ISS og APACHE-II score

ISS, eller Injury Severity Score, er et skåringsverktøy som sier noe om alvorligheten for fysiske traumer. ISS gir en skår fra 1-75 og deler kroppen opp i 6 områder som hver får poeng for skadens alvorlighetsgrad. En ISS over 15 regnes som alvorlig skadet. (Nordseth,

2021). APACHE-II er et skåringsverktøy for pasienter i intensivavdelinger. Skåringsverktøyet tar for seg alder, kronisk- og akutt sykdom samt blodprøveresultater for å måle alvorlighetsgraden av pasientens sykdom. APACHE-II gir en skår fra 0-71; høyere skår betyr at pasienten har større sjanse for å dø på sykehus. (Medscape, 2020).

Alle inkluderte artikler tar for seg ISS skår som måleverktøy for traumenes alvorlighet. Videre omhandler de traumepasienter og utvikling av sepsis (Ahmed Ali et al., 2018; Eriksson et al., 2017; Halldorsdottir et al., 2018; Hoshino et al., 2017; Wei et al., 2018; Yu-chang et al., 2018; Yuchang et al., 2018).

Fire av studiene fant sammenheng mellom ISS-skår og sepsisutvikling; hvor høyere ISS skår gir høyere sannsynlighet for sepsisutvikling (Wang et al., 2014, s. 3; Wei et al., 2018, s. 8; Yu-chang et al., 2018, s. 6; Yuchang et al., 2018, s. 3). Én studie fant ingen sammenheng mellom ISS og sepsisutvikling (Ahmed Ali et al., 2018, s. 622). Fire av studiene bruker APACHE-II som skåringsverktøy (Ahmed Ali et al., 2018; Eriksson et al., 2017; Halldorsdottir et al., 2018; Yu-chang et al., 2018).

3.2.2 Sepsisbiomarkører

De inkluderte artiklene har alle studert forskjellige biomarkører som de mener kan være til bidragsytende for å forutsi utvikling av sepsis. (Ahmed Ali et al., 2018; Eriksson et al., 2017; Halldorsdottir et al., 2018; Hoshino et al., 2017; Wang et al., 2014; Wei et al., 2018; Yu-chang et al., 2018; Yuchang et al., 2018).

En studie undersøkte om pyroptose kan være en egnet biomarkør for senere utvikling av sepsis, og fant at nivået av pyroptose var høyere hos traumepasienter enn hos kontrollgruppen. Det ble funnet at pyroptose hadde sammenheng med ISS og APACHE-II score. Det påpekes også i studien at interleukiner har en sammenheng med nivået av pyroptose. (Yu-chang et al., 2018).

Interleukiner ble nærmere undersøkt i en studie fra Egypt som en markør på senere sepsisutviklingen hos traumepasienter. I denne studien var det interleukin-17 som ble undersøkt. Denne studien hadde en kohort på 100 traumepasienter, der 30 av traumepasientene utviklet sepsis. Studien viste at pasienter som senere utviklet sepsis hadde forhøyede nivåer av interleukin-17 på dag én, i forhold til de pasientene som ikke utviklet sepsis (Ahmed Ali et al., 2018).

YuChang et.al. undersøkte monocytt kjemoattraktant protein (MCP) som biomarkør for utvikling av sepsis hos traumepasienter. Traumepasientene ble delt inn i en sepsis gruppe og en ikke-sepsis gruppe, og MCP—nivået hos pasientene i sepsis gruppen viste seg å være betydelig høyere på dag en enn hos ikke-sepsis gruppen. Også interleukiner viste seg å være forhøyede i sepsis gruppen. Studien fant at det å bruke MCP og ISS kombinert var den beste måten å forutsi sepsis. (Yuchang et al., 2018). En annen studie fra Kina har brukt *high mobility group box 1* (HMGB-1) i forsøk på å finne den beste biomarkøren for sepsis og påpeker at å diagnostisere sepsis hos traumepasienter kan være svært utfordrende. Av 57 pasienter tatt med i studien, utviklet 14 sepsis etter traume. Resultatene viste at de pasientene som hadde høyere verdier med HMGB-1 på dag 3, 5 og 7 etter traume var de pasientene som utviklet sepsis. Studien viser at pasienter med forhøyede HMGB-1 nivåer har større sjanse for å utvikle både sepsis og multiorgansvikt. (Wang et al., 2014).

To svenske studier har undersøkt thioeredoksin og heparinbindende protein (HBP) som biomarkører for sepsis (Eriksson et al., 2017; Halldorsdottir et al., 2018). Ut av 83 pasienter i studien til Eriksson et.al. utviklet 48 pasienter sepsis. Nivået av thioeredoksin viste seg å være mye høyere hos de pasientene som senere utviklet sepsis, når den ble målt på dag en etter traume. De fant også en direkte sammenheng mellom thioeredoksin nivået og ISS. (Eriksson et al., 2017). I studien til Halldorsdottir et.al. var HBP nivået kun forhøyet på dag fem hos de pasientene som senere utviklet sepsis. Det ble funnet at HBP nivået var knyttet til ISS nivået. Studien konkluderte imidlertid med at HBP ikke er en god nok markør i seg selv til å forutsi utvikling av sepsis tidlig i forløpet. (Halldorsdottir et al., 2018).

I en større studie fra USA med 512 pasienter ble syndekan-1 brukt som biomarkør. Studien viste at pasienter med forhøyet nivå av syndekan-1 hadde også høyere ISS skår. Det ble også funnet at økt nivå av syndekan-1 kan være knyttet til utvikling av sepsis etter traume. (Wei et al., 2018). Prokalsitonin og presepsin ble undersøkt som biomarkør i en Japansk studie av Hoshino et.al. Prokalsitonin nivået på dag en hadde sammenheng med ISS skåren.

Prokalsitonin nivået var påvirket av skadene pasienten hadde pådratt seg, og er derfor ingen god markør for sepsis etter traume. Presepsin blir ikke påvirket av skadene, og er derfor en bedre egnet markør for sepsis hos traumepasienter. (Hoshino et al., 2017).

4 Diskusjon

4.1 ISS og APACHE-II

I to kinesiske studier ble det funnet at de traumepasientene som utviklet sepsis hadde høyere ISS skår, og i den ene studien APACHE-II skår, enn de pasientene som ikke utviklet sepsis (Yu-chang et al., 2018, s. 5; Yuchang et al., 2018, s. 3). Ahmed Ali et al. (2018) hevder på sin side at ISS skår ikke hadde noen betydning for utvikling av sepsis, da pasientene som utviklet sepsis ikke hadde merkbare forskjeller i median ISS skår i forhold til de pasientene som ikke utviklet sepsis. Denne studien viste derimot at alder og APACHE-II skår var høyere hos traumepasientene som utviklet sepsis enn hos de som ikke utviklet sepsis.

En studie fra USA støtter funnet om at det er en sammenheng mellom ISS skår og sepsisutvikling. I studien viste det seg at de pasientene som utviklet sepsis hadde gjennomsnittlig mye høyere ISS skår. Studien til Wei et.al. var større enn de andre studiene og hadde 512 pasienter med i studien. Av disse var det 180 pasienter som senere utviklet sepsis. (Wei et al., 2018, s. 3). Mens den egyptiske studien hadde 100 pasienter med, og av de pasientene utviklet 30 sepsis (Ahmed Ali et al., 2018, s. 622). (Wei et al., 2018, s. 8). Yuchang et al. (2018) hadde 72 pasienter med i studien hvorav 39 pasienter utviklet sepsis. Ut av de 60 pasientene i studien til Yu-chang et al. (2018) utviklet 33 sepsis. Dette viser at i den amerikanske studien og den egyptiske studien var det en mindre prosentdel av pasientene som utviklet sepsis (Ahmed Ali et al., 2018; Wei et al., 2018), i forhold til at i de to kinesiske studiene utviklet over halvparten av pasientene sepsis (Yu-chang et al., 2018; Yuchang et al., 2018). Dette kan det være flere grunner til; for eksempel forskjeller i prosedyrer på sykehusene i de forskjellige landene, eller eventuelt store forskjeller i muligheten til hygiene kan være noen av grunnene. Det kan også være tilfeldig at i disse gruppene utviklet flere sepsis enn i andre grupper i andre land. Dette er imidlertid bare hypoteser, og vil ikke kunne bevises eller motbevises med mindre det ble satt i gang en studie som kartlegger hvorfor enkelte land har høyere forekomst av sepsis etter traume enn andre.

4.2 Biomarkører

Flere av studiene inkludert i denne oppgaven har lyktes med å finne sammenheng mellom biomarkøren de undersøkte og utvikling av sepsis etter traume (Ahmed Ali et al., 2018;

Eriksson et al., 2017; Hoshino et al., 2017; Wang et al., 2014; Wei et al., 2018; Yu-chang et al., 2018; Yuchang et al., 2018), mens én studie fant ikke at biomarkøren kunne forutsi utvikling av sepsis (Halldorsdottir et al., 2018). Det er poengtert hos flere av studiene at det er stort behov for en markør som kan forutsi sepsisutvikling hos traumepasienter for å raskere kunne diagnostisere sepsis og starte livsviktig behandling (Eriksson et al., 2017; Halldorsdottir et al., 2018; Hoshino et al., 2017; Wang et al., 2014; Yu-chang et al., 2018; Yuchang et al., 2018).

Tre av studiene nevner interleukiner som brukbare biomarkører for sepsis (Ahmed Ali et al., 2018; Yu-chang et al., 2018; Yuchang et al., 2018), men det er kun Ahmed Ali et al. som har undersøkt det nærmere. I denne studien er det interleukin-17 som er undersøkt (Ahmed Ali et al., 2018). Ut av 100 pasienter hadde 43 av pasientene høyere nivå av interleukin-17 når de ble lagt inn i intensivavdelingen etter traume. Nivået av interleukin-17 var mye høyere blant de pasientene som senere utviklet sepsis. Det ble også funnet en sammenheng mellom APACHE-II skår og interleukin-17 nivået. I denne studien var det 16 pasienter som døde på sykehuset, og den største dødsårsaken blant denne kohorten var utvikling av sepsis og multiorgansvikt. De pasientene som døde på sykehuset, hadde også høyere nivå av interleukin-17 enn de pasientene som overlevde. Studien viser at forhøyet nivå av interleukin-17 hos pasienter med gjennomgått alvorlig multitraume kan være en tidlig markør på sepsisutvikling (Ahmed Ali et al., 2018).

Yu-chang et al. (2018) påpeker også at interleukin nivået hos pasienter som utviklet sepsis var høyere enn hos de pasientene som ikke utviklet sepsis. De har derimot brukt interleukin-6 i sin studie. Interleukin-6 ble også brukt i studien om monocytt kjemoattraktant protein (MCP), der det ble funnet at høyere nivå av interleukin-6 på dag én etter traume var vist som en risiko for utvikling av sepsis, og hadde en sammenheng med forhøyet nivå av MCP. Det ble funnet at pasientene som senere utviklet sepsis hadde høyere nivå av MCP på dag én etter traume enn de pasientene som ikke utviklet sepsis. Det påpekes at MCP også kan være med på å si noe om alvorligheten av traumet og dersom brukt sammen med ISS bli en god biomarkør for å forutsi utvikling av sepsis etter multitraume. (Yuchang et al., 2018).

Halldorsdottir et al. (2018) fant ikke at biomarkøren de undersøkte, heparin-bindende protein (HBP), kunne forutsi utvikling av sepsis da nivået av HBP ikke var signifikant høyere før på dag fem hos de pasientene som utviklet sepsis samme dag. De fant derimot at HBP

kan si noe om skadeomfanget og organsvikt etter et multitraume. HBP nivået på dag én var ikke signifikant høyere blant de pasientene som utviklet sepsis. Videre fant de at det som kjennetegnet pasientene som utviklet sepsis var flere dager på respirator, samt økt forekomst av pneumoni som fokus for senere sepsisutvikling (Halldorsdottir et al., 2018).

Den japanske studien undersøkte to forskjellige biomarkører, prokalsitonin og presepsin, som til vanlig er biomarkører brukt for å diagnostisere sepsis hos vanlige pasienter. Det ble funnet at prokalsitonin nivået øker ved stress, og slik er fysiologisk forhøyet etter traume og er dermed uegnet for å forutsi sepsis. Derimot viser de til at presepsin ikke blir påvirket av traumet og kan derfor være en egnet biomarkør for sepsisdiagnostisering hos traumepasienter. Der er dog beskrevet svært lite om presepsin i studien, da den konsentrerer seg mer om prokalsitonin. Det er derfor vanskelig å vite om presepsin kan brukes for å forutsi sepsis, eller kun for å diagnostisere når pasienten allerede har utviklet sepsis (Hoshino et al., 2017).

Thioredotsin ble undersøkt i den svenske studien av Eriksson et al. (2017) De rapporterte at når thioredotsin var økt etter traumet hang dette tett sammen med utvikling av sepsis. Pasientene i kohortstudien som hadde forhøyede thioredotsin nivåer på dag én etter traume, var også de pasientene som utviklet sepsis. Studien påpeker at det trengs flere studier rundt thioredotsin som biomarkør for sepsisutvikling hos multitraumepasienten for å være sikker på at det kan brukes (Eriksson et al., 2017).

Syndekan-1 ble også undersøkt som biomarkør for sepsis hos traumepasienter. Wei et al. (2018) fant at pasienter med forhøyet syndekan-1 nivåer hadde mye høyere ISS samt trengte hyppigere blodoverføring enn pasienter med lavere syndekan-1 nivåer. Allerede 4 timer etter innleggelse ble det funnet forhøyede nivåer av syndekan-1, og det ble funnet at det var de pasientene som senere utviklet sepsis som hadde forhøyede syndekan-1 nivåer. Wei et al. (2018) derfor at syndekan-1 kan være en prognostisk biomarkør for hvilke traumepasienter som senere vil utvikle sepsis (Wei et al., 2018).

I den siste studien var det *high mobility group box 1* (HMGB-1) som ble undersøkt. Det påpekes at sepsisdiagnostisering hos traumepasienter er mer utfordrende enn blant pasienter som ikke har gjennomgått traume. På dag én var det ikke særlig forskjell på HMGB-1 nivået mellom de pasientene som senere utviklet sepsis og de som ikke gjorde det. Det var

derimot større forskjeller på dag tre, fem og syv der man så at de pasientene som senere utviklet sepsis hadde høyere HMGB-1 nivåer. Det ble påvist høye nivåer blant alle traumepasientene i kohorten, men betydelig høyere nivå hos sepsispasientene. I studien ble det konkludert med at daglig måling av HMGB-1 kan være til hjelp for å forutsi utvikling av sepsis og andre komplikasjoner etter et multitraume. (Wang et al., 2014).

5 Konklusjon

5.1 Hvilke faktorer kan forutsi utvikling av sepsis hos multitraume pasienten?

Dersom senere sepsisutvikling kunne fastslås ved hjelp av en blodprøve tidlig i forløpet, vill dette være en aldri så liten revolusjon i oppfølging av multitraumepasienter. Per i dag er det flere faktorer som kan være mulige kandidater for å forutsi hvilke traumepasienter som senere vil utvikle sepsis, men ingen av biomarkørene virker til å være helt ideelle til å forutsi sepsisutvikling. Det er derfor nødvendig med flere og større studier for å være sikker på at biomarkørene kan brukes som markør for å forutsi sepsis, noe også alle studiene i denne oppgaven understreker. Det er også verdt å merke seg at treffsikkerheten til flere av biomarkørene ser ut til å styrkes dersom de blir brukt sammen med ISS.

6 Referanser

6.1 Litteraturliste

- Ahmed Ali, M., Mikhael, E. S., Abdelkader, A., Mansour, L., El Essawy, R., El Sayed, R., Eladawy, A. & Mukhtar, A. (2018). Interleukin-17 as a predictor of sepsis in polytrauma patients: a prospective cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 44(4), 621-626.
<https://doi.org/10.1007/s00068-017-0841-3>
- Dahlhaug, M. & Røise, O. (2021). *Nasjonalt traumeregister - Årsrapport for 2020 med plan for forbedringstiltak*. Oslo Universitetssykehus HF. https://nkt-traume.no/wp-content/uploads/2021/09/Arsrapport_NTR_2020.pdf
- Dalland, O. (2017). *Metode og oppgaveskriving* (6. utg.). Gyldendal Akademisk.
- Eriksson, J., Gidlöf, A., Eriksson, M., Larsson, E., Brattström, O. & Oldner, A. (2017). Thioredoxin a novel biomarker of post-injury sepsis. *Free Radic Biol Med*, 104, 138-143.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.016>
- Halldorsdottir, H. D., Eriksson, J., Persson, B. P., Herwald, H., Lindbom, L., Weitzberg, E. & Oldner, A. (2018). Heparin-binding protein as a biomarker of post-injury sepsis in trauma patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 62(7), 962-973. <https://doi.org/10.1111/aas.13107>
- Harboe, M. (2020 16. januar). Interleukiner. I *Store Norske Leksikon*. snl.no. Hentet 6. april 2022 fra <https://sml.snl.no/interleukiner>
- Helsebiblioteket. (2016). *Søketeknikker*. Helsebiblioteket.no. Hentet 25.04.2022 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/litteratursok/soketeknikker>
- Hoshino, K., Irie, Y., Mizunuma, M., Kawano, K., Kitamura, T. & Ishikura, H. (2017). Incidence of elevated procalcitonin and presepsin levels after severe trauma: a pilot cohort study. *Anaesthesia & Intensive Care*, 45(5), 600-604. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500510>
- Medscape. (2020). *APACHE-II*. Medscape. <https://reference.medscape.com/calculator/12/apache-ii>
- Memar, M. Y. & Baghi, H. B. (2019). Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 649-656.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.124>
- Nordseth, T. (2021, 5. januar). ISS - injury severity score. I *Store Norske Leksikon*. snl.no. Hentet 5. april 2021 fra [https://sml.snl.no/ISS - Injury Severity Score](https://sml.snl.no/ISS_-_Injury_Severity_Score)
- Ryder, S. W. & Choi, A. M. K. (2014). Cell death and repair in lung disease. I L. M. McManus & M. R. N. (Red.), *Pathobiology of human disease: a dynamic encyclopedia of disease mechanisms* (s. 2558-2574). Academic press.
<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/pyroptosis>
- Stafseth, S. K. & Eidsaa, K. V. (2020). Intensivsykepleierens funksjon og ansvar ved behandling av traumer. I D.-G. Stubberud & T. Gulbrandsen (Red.), *Intensivsykepleie* (4. utg., s. 630-651). Cappelen Damm Akademisk.
- Wang, X.-W., Karki, A., Zhao, X.-J., Xiang, X.-Y. & Lu, Z.-Q. (2014). High plasma levels of high mobility group box 1 is associated with the risk of sepsis in severe blunt chest trauma patients: a prospective cohort study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 9(1), 133-133.
<https://doi.org/10.1186/preaccept-1300230131202476>
- Wei, S., Gonzalez Rodriguez, E., Chang, R., Holcomb, J. B., Kao, L. S., Wade, C. E. & Group, P. S. (2018). Elevated Syndecan-1 after Trauma and Risk of Sepsis: A Secondary Analysis of Patients from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial. *Journal of the American College of Surgeons*, 227(6), 587-595.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.09.003>
- Yu-chang, W., Qin-xin, L., Tao, L., Xi-e, X., Wei, G., Xiang-jun, B., Zhan-fei, L., Wang, Y.-C., Liu, Q.-X., Liu, T., Xu, X.-E., Gao, W., Bai, X.-J. & Li, Z.-F. (2018). Caspase-1-dependent pyroptosis of peripheral blood mononuclear cells predicts the development of sepsis in severe trauma patients: A prospective observational study. *Medicine*, 97(8), 1-8.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009859>

- Yuchang, W., Qinxin, L., Tao, L., Qiang, Z., Xi'e, X., Xinghua, L., Wei, G., Zhanfei, L., Xiangjun, B., Wang, Y., Liu, Q., Liu, T., Zheng, Q., Xu, X. e., Liu, X., Gao, W., Li, Z. & Bai, X. (2018). Early plasma monocyte chemoattractant protein 1 predicts the development of sepsis in trauma patients: A prospective observational study. *Medicine*, 97(14), 1-6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010356>
- Zhang, H., Chen, D., Wang, L. & Li, B. (2021). Influencing Factors and Prevention of Sepsis or Acute Kidney Injury in 85 Patients with Severe Trauma. *Evidence-based Complementary & Alternative Medicine (eCAM)*, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2021/5754114>

Vedlegg 1 - Søkehistorikk

Søk nr og dato	Søkeord (AND/OR)	Avgrensninger	Antall Treff	Leste abstrakt/artikler	Artikler valgt ut 1st omgang	Artikler inkludert i oppgave	Søkemotor
1 29.12.21	Trauma	Ingen 2015-2022	115366 49 898	-	-	-	Cinahl
2 29.12.21	Sepsis	2015-2022	15615	-	-	-	Cinahl
3 29.12.21	Trauma AND Sepsis	2015-2022	656	15	6	3	Cinahl
4 3.1.22	Post-injury AND sepsis	Ingen	2	2	1	0	Cinahl
5 3.1.22	Post-injury OR post trauma AND sepsis	ingen 2015-2022	37 19	19 abstrakt	3 fra tidligere søk, ingen nye	-	Cinahl
6 3.1.22	Sepsis utvikling traume	Ingen	1	1	0	0	Idunn
7 3.1.22	Traume pasient sepsis	Ingen	1	1	0	0	Idunn
8 3.1.22	Sepsis AND tramua	Ingen	1	1	0	0	Idunn
9 3.1.22	Trauma OR post injury AND sepsis	Ingen 2015-2022 2015-2022, abstract, full text, English language.	5948 2168 232	 5	 1	 0	Medline

10 18.1.22	Post traumatic sepsis	Ingen	3	3	2	0	Cinahl
11 18.1.22	Trauma AND sepsis OR septic OR severe sepsis OR septic shock AND biomarkers	Ingen 2015-2022 2015-2022, all adult	56 38 18	11 abstrakt	4 valgt ut + 2 artikler fra tidligere søk	1	Cinahl
12 18.1.22	Trauma OR injury AND sepsis OR septic OR severe sepsis OR septic shock AND biomarkers	Ingen 2015-2022 2015-2022, English, all adult	320 197 72	5 abstrakt	6 artikler fra tidligere søk.	-	Cinahl
13 15.2.22	Sepsis after trauma biomarkers	Ingen 2015-2022, abstract, full text Clinical trial	424 209 11	1 abstrakt	1 fra tidligere søk, ingen nye.	-	PubMed
14 15.2.22	Trauma AND sepsis AND biomarkers	2015-2022, abstract, full text, clinical trial, English, Norwegian, adult	36	0 abstrakt	1 fra tidligere søk, ingen nye	-	PubMed

15 15.2.22	Biomarkers sepsis in trauma patients	Ingen 2015-2022 Abstract, full text, English, Norwegian, adult	666 367 179	6 abstrakt	2 valgt ut + 5 fra tidligere søk.	2	PubMed
16 21.4.22	Biomarkers of sepsis after trauma	Ingen 2012-2022	7708 6682	4 abstrakt	1 valgt	1	Cinahl

Vedlegg 2 – PICO-Skjema

TEMA: Faktorer som kan forutsi sepsisutvikling etter multitraume

Valgt problemstilling: Hvilke faktorer kan forutsi utvikling av sepsis hos multitraume pasienten?

PICO skjema

Sett spørsmålet inn i PICO:

P: Pasient/ problem	Hvilken type pasient eller populasjon dreier det seg om?	Pasient med gjennomgått multitraume
I: Intervensjon/ eksponering	Hva er det med denne pasientgruppen dere er interessert i? Er det et tiltak som er iverksatt (intervensjon, eksponering)?	Utvikling av sepsis
C: Comparison /evt sammenligning	Ønsker dere å sammenligne to typer tiltak? I så fall skal det andre tiltaket stå her (For eksempel dagens praksis)?	Sammenligning: Pasienter som utvikler sepsis vs pasienter som ikke utvikler sepsis.
O: Outcome/utfall	Hvilke endepunkter er dere interessert i?	Faktorer som kan forutsi utvikling av sepsis

Vedlegg 3 – Kvalitetsvurdering av artikler

J= ja, N= nei, U= uklart, IR= Ikke relevant

Nr	Forfatter og sjekkliste	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Kvalitet
1	Ahmed Ali et.al. Kohort studie	J	J	J	J	U	J	IR	IR	J	J	J	Høy
2	Eriksson et.al. Kohort studie	J	J	J	J	U	J	IR	IR	J	J	J	Høy
3	Halldorsdottir et.al. Kohort studie	J	J	J	J	J	J	IR	IR	J	U	J	Høy
4	Hoshino et.al. Kohort studie	J	J	J	J	J	J	IR	IR	J	U	J	Høy
5	Wang et.al. Kohort studie	J	J	J	J	J	J	IR	IR	J	J	J	Høy
6	Wei et.al. Kohort studie	J	J	J	J	J	U	IR	IR	J	J	J	Høy
7	Yu-chang et.al. 2018 Kohort studie	J	J	J	J	J	J	IR	IR	J	J	J	Høy
8	Yuchang et.al. 2018 Kohort studie	J	J	J	J	J	J	IR	IR	J	J	J	Høy