



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ
ΤΡΑΥΜΑ

ΠΜΣ: Επείγουσα Χειρουργική και Τραύμα

MSc in Emergency Surgery and Trauma

«Η φυσιολογία της φλεγμονής και της σήψης σε όλα τα στάδια από την έξοδο του λευκού αιμοσφαιρίου μέχρι το σοκ»



Μπράτκο Αικατερίνη

Επιμελήτρια Β' Χειρουργικής

Ε' Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. "Ιπποκράτειο"

Ιστορική αναδρομή

- Όμηρος, Ιπποκράτης → «σήψη»
- Γαληνός → χαρακτηριστικά της σήψης
- Ibn Sina → σήψη του αίματος και ιστών με πυρετό

- Ignaz Semmelweiss → επιλόχεια σήψη
- Joseph Lister → αρχές αντισηψίας

- Louis Pasteur → “πατέρας μικροβιολογίας και ανοσολογίας”
- Robert Koch → θεμελιωτής βακτηριολογίας, κριτήρια Koch

Ιστορική αναδρομή

Πριν το 1991:

- Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση μελετήθηκε στις ΜΕΘ σε ασθενείς από τους παγκόσμιους πολέμους
- Θάνατος από ανεπάρκεια ενός συστήματος → σπανιότερο
- Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων → συχνότερη
- **Sir William Osler** → *Ο ασθενής φαίνεται να πεθαίνει από την απάντηση του οργανισμού στη λοίμωξη, παρά από την ίδια την λοίμωξη*

- Συστηματική φλεγμονώδης απάντηση:
λοίμωξη/σήψη \approx τραύμα/παγκρεατίτιδα/έγκαυμα
- Σκοπός \rightarrow άμυνα
- Αλλά η **υπερβολική ένταση \rightarrow οργανική ανεπάρκεια/θάνατο**
- Βιοτεχνολογία \rightarrow Αναγνώριση μεσολαβητών φλεγμονής/μορίων προσκόλλησης
- Θεραπείες \rightarrow στόχος ο περιορισμός

Ορισμοί

Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS)

- **Συστηματική φλεγμονώδης απάντηση σε σοβαρή λοίμωξη**
(είσοδος και διασπορά λοιμώδους παράγοντα στου ιστούς μέσω του αίματος)
- Εκδηλώνεται με τουλάχιστον **δύο** από τα παρακάτω:
 - a) Υπερθερμία / Υποθερμία ($>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$)
 - b) Ταχυκαρδία ($> 90/\text{min}$)
 - c) Ταχύπνοια / Υπεραερισμός ($> 20/\text{min}$ $\text{PaCo}_2 < 32\text{mmHg}$)
 - d) Λευκοκυττάρωση/ Λευκοπενία (> 12000 ή < 4000 ή $> 10\%$ άωρες μορφές)

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): An inflammatory response to a wide variety of clinical insults manifested by two or more of

- temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$
- heart rate >90
- respiratory rate >20 or $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg
- WBC count $>12\text{K}$ or $<4\text{K}$, or $>10\%$ immature (band) forms.

Sepsis: SIRS caused by infection

Severe Sepsis: sepsis with at least one organ dysfunction or hypoperfusion

Septic Shock: severe sepsis associated with hypotension that is resistant to adequate fluid resuscitation

Bacteremia: the presence of viable bacteria in the blood stream

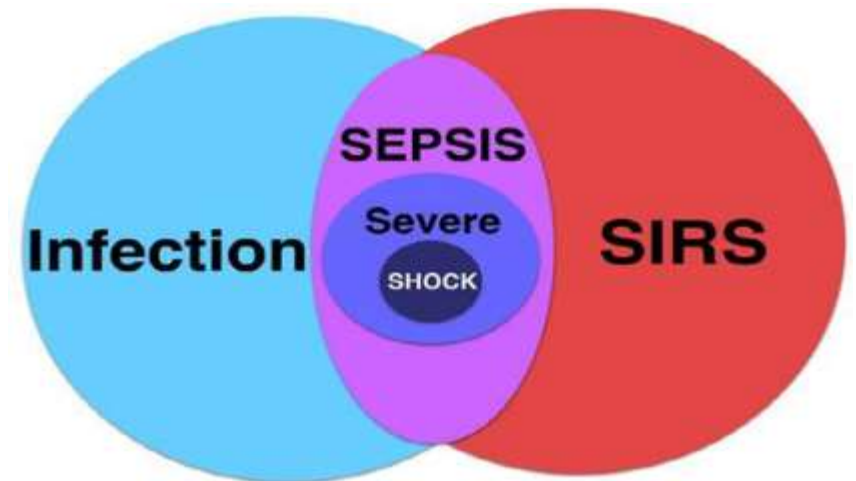
Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS): impairment of two or more organ systems in an acutely ill patient where homeostasis cannot be maintained without therapeutic intervention



Ευαισθησία



Ειδικότητα



2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

Table 1 Diagnostic criteria for sepsis

^a Defined as a pathological process induced by a micro-organism

^b Values above 70% are normal in children (normally 75–80%) and should therefore not be used as a sign of sepsis in newborns or children

^c Values of 3.5–5.5 are normal in children and should therefore not be used as a sign of sepsis in newborns or children

^d Diagnostic criteria for sepsis in the pediatric population is signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $<35^{\circ}\text{C}$), tachycardia (may be absent in hypothermic patients) and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, elevated serum lactate level, and bounding pulses

Infection^a

Documented or suspected *and* some of the following^b:

General parameters

Fever (core temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$)

Hypothermia (core temperature $<36^{\circ}\text{C}$)

Heart rate >90 bpm or >2 SD above the normal value for age

Tachypnea: >30 bpm

Altered mental status

Significant edema or positive fluid balance (>20 ml/kg over 24 h)

Hyperglycemia (plasma glucose >110 mg/dl or 7.7 mM/l) in the absence of diabetes

Inflammatory parameters

Leukocytosis (white blood cell count $>12,000/\mu\text{l}$)

Leukopenia (white blood cell count $<4,000/\mu\text{l}$)

Normal white blood cell count with $>10\%$ immature forms

Plasma C reactive protein >2 SD above the normal value

Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value

Hemodynamic parameters

Arterial hypotension^b (systolic blood pressure <90 mmHg, mean arterial pressure <70 , or a systolic blood pressure decrease >40 mmHg in adults or <2 SD below normal for age)

Mixed venous oxygen saturation $>70\%$ ^b

Cardiac index >3.5 l min⁻¹ m^{-2c,d}

Organ dysfunction parameters

Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)

Acute oliguria (urine output <0.5 ml kg⁻¹ h⁻¹ or 45 mM/l for at least 2 h)

Creatinine increase ≥ 0.5 mg/dl

Coagulation abnormalities (international normalized ratio >1.5 or activated partial thromboplastin time >60 s)

Ileus (absent bowel sounds)

Thrombocytopenia (platelet count $<100,000/\mu\text{l}$)

Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dl or 70 mmol/l)

Tissue perfusion parameters

Hyperlactatemia (>3 mmol/l)

Decreased capillary refill or mottling

PIRO (Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction)

Table 2 The PIRO system for staging sepsis

Domain	Present	Future	Rationale
Predisposition	Premorbid illness with reduced probability of short term survival. Cultural or religious beliefs, age, gender	Genetic polymorphisms in components of inflammatory response (e.g., Toll-like receptor, tumor necrosis factor, interleukin 1, CD14); enhanced understanding of specific interactions between pathogens and host diseases	At the present, premorbid factors impact on the potential attributable morbidity and mortality of an acute insult; deleterious consequences of insult depend heavily on genetic predisposition (future)
Insult (infection)	Culture and sensitivity of infecting pathogens; detection of disease amenable to source control	Assay of microbial products (lipopolysaccharide, mannan, bacterial DNA); gene transcript profiles	Specific therapies directed against inciting insult require demonstration and characterization of that insult
Response	SIRS, other signs of sepsis, shock, C-reactive protein	Nonspecific markers of activated inflammation (e.g., procalcitonin or interleukin 6) or impaired host responsiveness (e.g., HLA-DR); specific detection of target of therapy (e.g., protein C, tumor necrosis factor, platelet-activating factor)	Both mortality risk and potential to respond to therapy vary with nonspecific measures of disease severity (e.g., shock); specific mediator-targeted therapy is predicated on presence and activity of mediator
Organ dysfunction	Organ dysfunction as number of failing organs or composite score (e.g., multiple-organ dysfunction syndrome, logistic organ dysfunction system, Sequential Organ Failure Assessment, Pediatric Multiple Organ Dysfunction, Pediatric Logistic Organ Dysfunction)	Dynamic measures of cellular response to insult – apoptosis, cytopathic hypoxia, cell stress	Response to preemptive therapy (e.g., targeting micro-organism or early mediator) not possible if damage already present; therapies targeting the injurious cellular process require that it be present

Concerns and deficiencies

- Η σήψη αποτελεί **σύνδρομο (όχι νόσος)**
- Μη ξεκάθαρη βιοπαθολογία → δεν υπάρχει «gold standard» διάγνωσης
- **Απαραίτητο να ξεκαθαριστούν οι ορισμοί και τα κλινικά κριτήρια**
- Η διαδικασία της σήψης (και του SIRS) εμπεριέχει **προ- και αντι- φλεγμονώδεις παραμέτρους, όπως και μη ανοσολογικές μεταβολές** (καρδιαγγειακές, ορμονικές, μεταβολικές)
- Η εκδήλωση του *SIRS* **δεν συνιστά απαραίτητα απορρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης** του οργανισμού
- Αντίθετα κριτήρια SIRS μπορούν να εκδηλωθούν σε **ασθενείς που δεν αναπτύσσουν απαραίτητα λοίμωξη ή συνοδεύονται από κακή πρόγνωση**

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

- Η σήψη χαρακτηρίζεται **επείγουσα κατάσταση**. Κύρια αιτία θανάτου από λοίμωξη
- Σύνδρομο που εκδηλώνεται με βάση τους **παθογόνους παράγοντες** και από παράγοντες **σχετικούς με τον ασθενή** (ηλικία, φύλο, συνοσηρότητα κλπ) και την **πάροδο του χρόνου**
- *Η απορύθμιση της ανοσιακής απάντησης του ασθενή και η οργανική δυσλειτουργία συνιστούν τους παράγοντες για τη διαφοροποίηση της σήψης από την λοίμωξη*
- Η **δυσλειτουργία οργάνων λόγω σήψης μπορεί να μην είναι έκδηλη** (ισχυρή υποψία σε κάθε λοίμωξη)
- Λοίμωξη που δεν έχει διαγνωσθεί μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία οργάνου
- Περιπτώσεις λοίμωξης που να οδηγήσουν σε **οργανική ανεπάρκεια χωρίς να εκδηλωθεί SIRS**

Σήψη:

- Οργανική ανεπάρκεια απειλητική για τη ζωή ως αποτέλεσμα της μη ρυθμισμένης απάντησης του ξενιστή σε μια λοίμωξη

	0	1	2	3	4
pO_2/FiO_2	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
PLTs ($\times 10^3 \text{ mm}^3$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Χολερυθρίνη (mg/dl)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥ 12.0
Καρδιαγγειακό	ΜΑΠ \geq 70mmHg	ΜΑΠ $<$ 70mmHg	$< 5^*$	$\leq 1^{**}$	$> 1^{**}$
Κλίμακα κώματος Γλασκώβης	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Κρεατινίνη (mg/dl) (ή ούρα/ημέρα)	< 1.0	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 (< 500)	≥ 5.0 (< 200)

SOFA score ≥ 2

ΥΠΟΨΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

qSOFA (γρήγορο SOFA) ≥ 2

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

SOFA $\geq 2^*$

ΣΗΨΗ

Παρά την επαρκή ενυδάτωση

- Μέση αρτηριακή πίεση $< 65 \text{ mmHg}$
- Γαλακτικό $\geq 2 \text{ mmol/l}$
- ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ινότροπα

qSOFA

- Πτώση επιπέδου συνείδησης
- ≥ 22 αναπνοές/λεπτό
- ΣΑΠ $< 100 \text{ mmHg}$

ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Σηπτική καταπληξία (septic shock)

- Υποσύνολο της σήψης με έντονες κυκλοφορικές και κυτταρικές/μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύονται από αύξηση της θνητότητας
- Διάγνωση απαιτεί την κλινική επιβεβαίωση της σήψης συνδυαστικά με:
 - i.Υπόταση που απαιτεί χορήγηση αγγειοσυσπαστικών για τη διατήρηση της $MAP \geq 65 \text{ mm Hg}$, παρά την αναπλήρωση υγρών*
 - ii.Γαλακτικά ορού $\geq 2 \text{ mmol/L}$ (18 mg/dL)*
- Η θνητότητα ενδέχεται να ξεπεράσει το **40%**
- Ο όρος «σοβαρή σήψη» καταργείται

National Early Warning Score (NEWS)

National Early Warning Score (NEWS)*

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Level of Consciousness				A			V, P, or U

Πιθανή σήψη:

NEWS ≥ 5

National Early Warning Score (NEWS 2)

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Modified Early Warning Score (MEWS)

Score	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory rate		<9		9-14	15-20	21-29	>30
Heart rate		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
Systolic blood pressure	<70	71-80	81-100	101-199		>200	
Temperature		<35		35-38,4		>38,5	
Level of consciousness				Alert	Voice	Pain	Unresponsive

Contact physician when MEWS score ≥ 4 , if oxygen saturation drops to $<90\%$ with oxygen treatment and if you are concerned of the patients' condition.

Color-code	MEWS score	Follow up/new measurements
Blue	0	24 hours
Yellow	1	8-12 hours
Orange	2	4-8 hours
Red	3-4	1-4 hours
	>4	Contact physician

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Lauralyn Mcintyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C. Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶, Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Burry²⁰, Maurizio Cecconi^{21,22}, John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵, R. Phillip Dellinger¹¹, Kent Doi²⁶, Bin Du²⁷, Elisa Estensoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹, Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hylander Møller³², Theodore Iwashyna³³, Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36,37}, Younsuck Koh³⁸, Anand Kumar³⁹, Arthur Kwizera⁴⁰, Suzana Lobo⁴¹, Henry Masur⁴², Steven McGloughlin⁴³, Sangeeta Mehta⁴⁴, Yatin Mehta⁴⁵, Mervyn Mer⁴⁶, Mark Nunnally⁴⁷, Simon Oczkowski³, Tiffany Osborn⁴⁸, Elizabeth Papanathanassoglou⁴⁹, Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Maureen Seckel⁵⁷, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Levy⁶²

© 2021 European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine

Recommendation

2. We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock

Strong recommendation, moderate-quality evidence

Σήψη = κακοήθης ενδαγγειακή φλεγμονή

- Κακοήθης: *ανεξέλεγκτη, αρρύθμιστη και αυτοτροφοδοτούμενη*
- Ενδαγγειακή: *το αίμα διασπείρει τους μεσολαβητές που φυσιολογικά επιδρούν μεταξύ κυττάρων στο μεσοκυττάριο διάστημα*
- Φλεγμονή: *όλα τα χαρακτηριστικά της φλεγμονώδους απάντησης αποτελούν υπερέκφραση όλων των χαρακτηριστικών της φυσιολογικής φλεγμονώδους αντίδρασης*

Αίτια

Damage Associated Molecular Pattern (DAMP)

- Έγκαυμα
- Τραύμα
- Χειρουργική επέμβαση
- Εισρόφηση
- Παγκρεατίτιδα
- Οξεία ισχαιμία οργάνου
- Αυτοάνοση αγγειίτιδα
- Φαρμακευτική αντίδραση
- Κατάχρηση ουσιών
- Διάτρηση κοίλου σπλάγχνου και ισχαιμία
- Αιματολογική κακοήθεια

Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP)

- Βακτήρια (S.aureus, Pseudomonas, E.coli)
- Ιοί (Influenza A,B, CMV)
- Μύκητες (Candida)
- Παράσιτα (Ελονοσία, Λεισμανίαση)
- Toxic shock syndrome

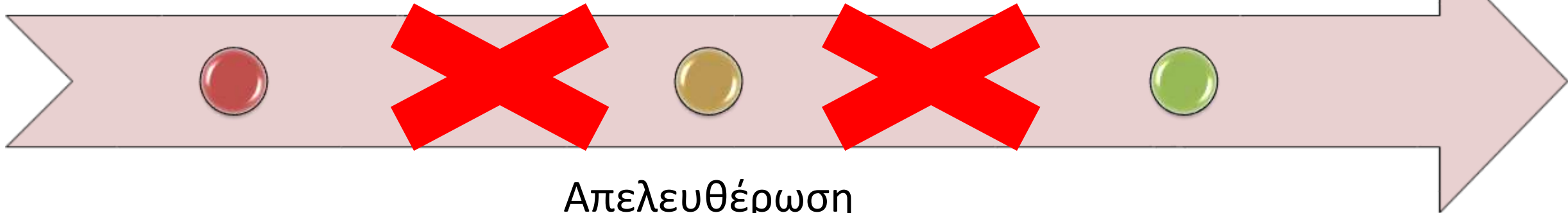
Organism	Western Europe	Eastern Europe	Central/ South America	North America	Oceania	Africa	Asia
<i>Staphylococcus aureus</i> /MRSA	20/9	22/10	19/11	27/18	28/9	30/20	16/10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	12	9	12	8	15	9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	5	3	4	3	6	2
VSE	9	10	2	5	4	0	4
VRE	4	5	2	5	5	0	2
<i>Escherichia coli</i>	17	15	14	14	13	11	17
<i>Enterobacter</i> spp	7	8	9	8	3	7	5
<i>Klebsiella</i> spp	10	21	16	9	12	19	21
<i>Pseudomonas</i> spp	17	29	26	13	15	15	29
<i>Acinetobacter</i> spp	6	17	14	4	4	15	19
ESBL producing GNR	2	2	3	0	0	2	3
Anaerobes	5	3	1	8	3	2	3
<i>Candida</i> spp	19	19	13	18	13	11	16
<i>Aspergillus</i> spp	2	0	0	3	2	0	1
Parasites	1	1	1	1	1	0	1

Fig 2| Common microbiological isolates from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II; % of isolates).⁵⁸
Abbreviations: MRSA=methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; VRE=vancomycin resistant enterococcus; VSE=vancomycin sensitive enterococcus; ESBL=extended spectrum β -lactamase. Darker boxes indicate prevalence significantly different from that seen in western Europe

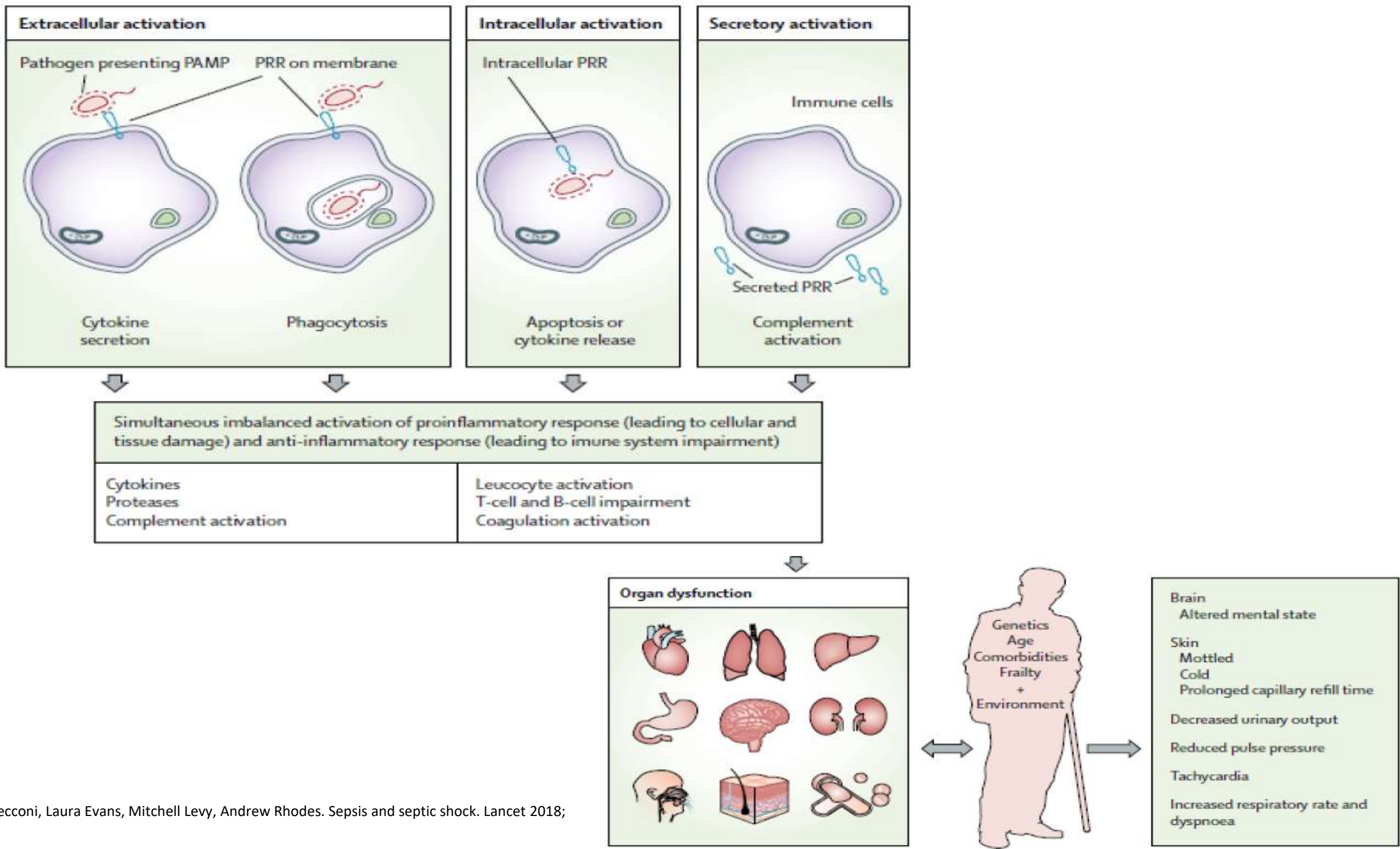
Παθοφυσιολογία

Αναγνώριση
DAMP/PAMP από
υποδοχέα (PRR)

Υπεραντίδραση και
ανοσοκαταστολή



Απελευθέρωση
κυτταροκινών προ-
και αντι-
φλεγμονωδών



SIRS/CARS

Προφλεγμονώδεις
(SIRS)

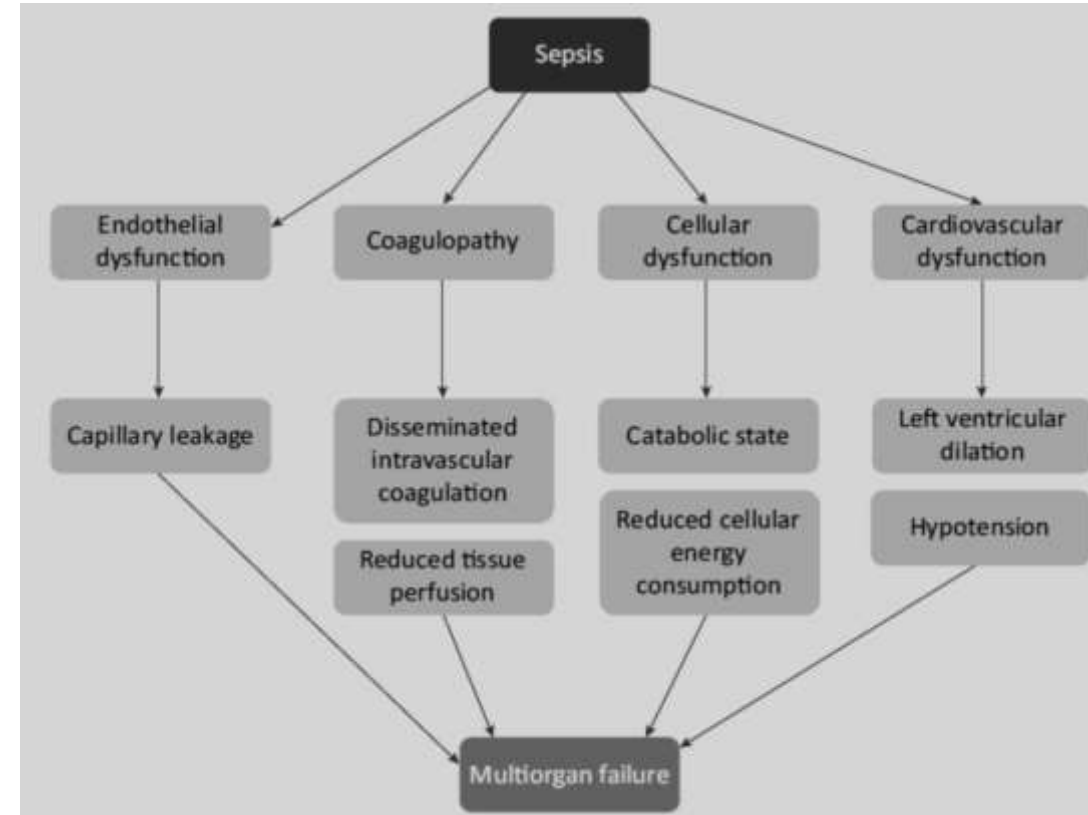
- TNF-a
- IL-1
- IL-6
- IL-8
- PAF

Αντιφλεγμονώδεις
(CARS)

- IL-1Ra
- IL-4
- IL-10

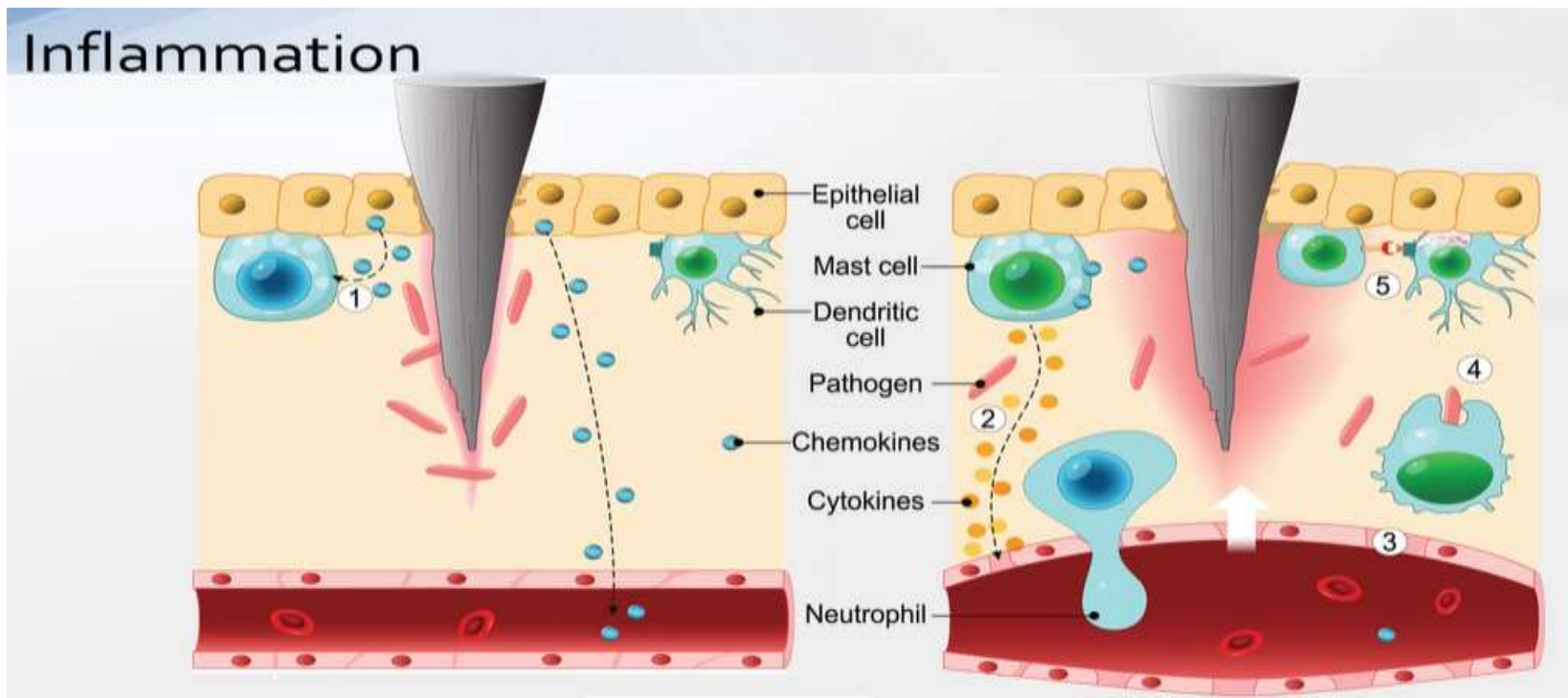
Στάδια SIRS → MODS

1. Τοπική απάντηση
2. Αρχική συστηματική απάντηση
3. Μαζική συστηματική φλεγμονή
4. Εκτεταμένη ανοσοκαταστολή
5. Ανοσολογική διαταραχή στην απάντηση



1. Τοπική απάντηση

- Ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων
- Έκκριση κυττοκινών, χημειοκινών, μορίων προσκόλλησης (IL-1b, IL-6 TNFa, ICAM-1, VCAM-1, NO)
- Ενεργοποίηση πολυμορφοπύρηνων
- Αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο → Διαταραχή ενδοθηλιακού φραγμού
- Ενεργοποίηση δικτυοενδοθηλιακού συστήματος



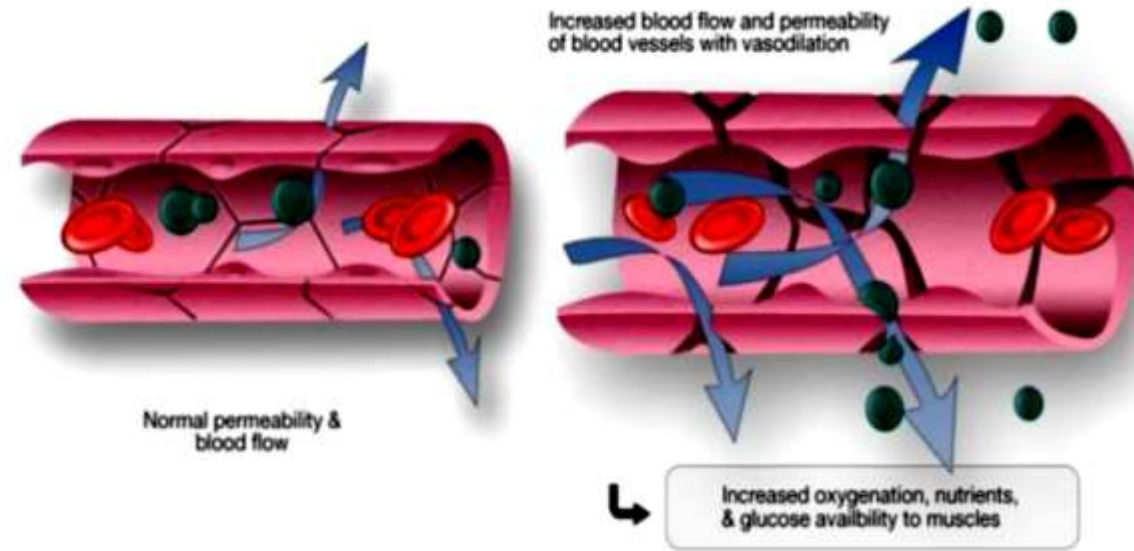
2. Αρχική συστηματική απάντηση

- Ενεργοποίηση συστήματος CARS (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*) για διατήρηση ανοσολογικής ισορροπίας
- Διέγερση αυξητικών παραγόντων
- Ενεργοποίηση μακροφάγων και αιμοπεταλίων
- ***Ελάττωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών***

3. Μαζική συστηματική φλεγμονή

↑ SIRS

- Δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- Διαταραχές πηκτικού μηχανισμού
- Ανάπτυξη θρομβώσεων στα όργανα
- Αύξηση τριχοειδικής διαπερατότητας

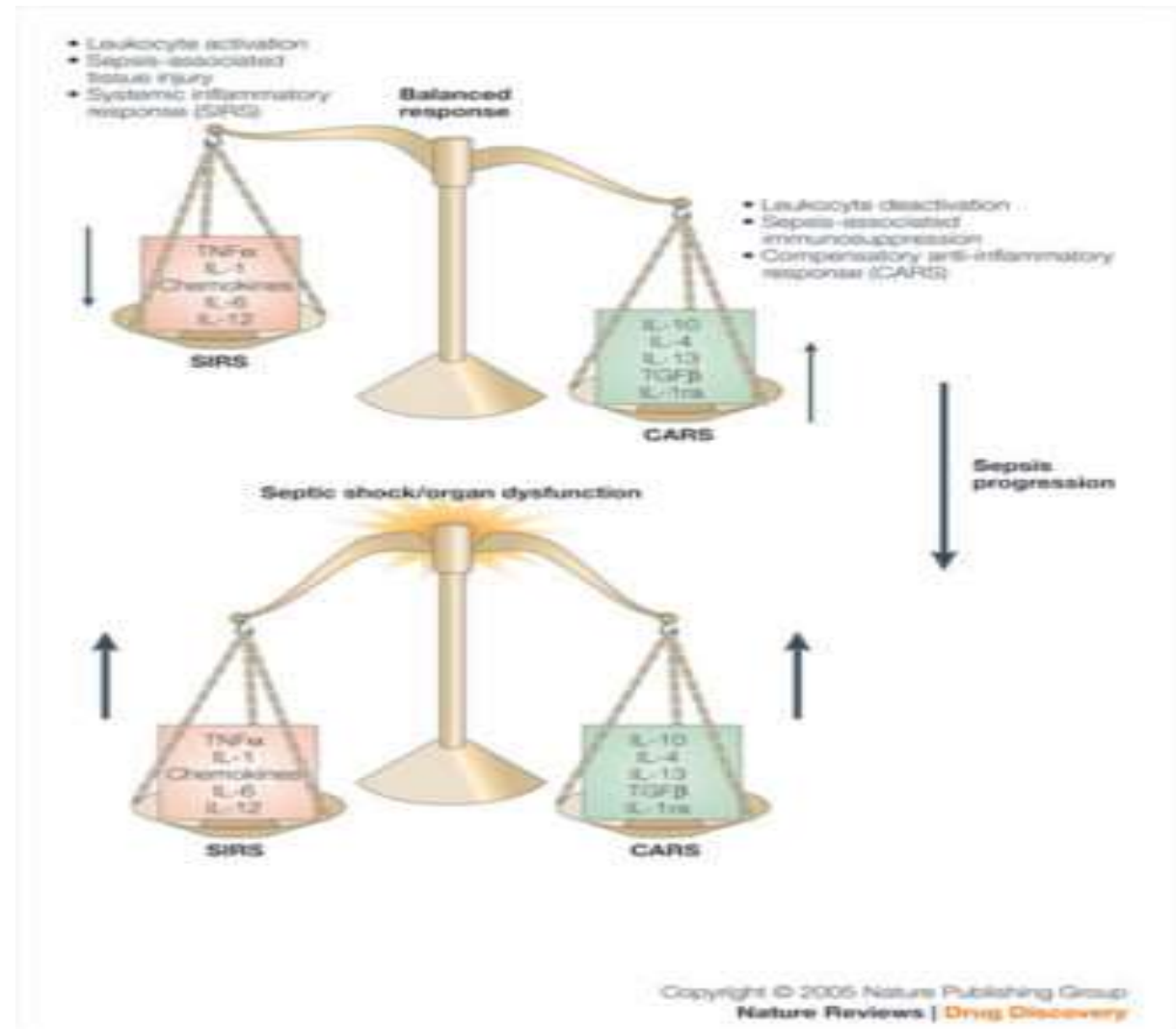


➤ Διαταραχή ακεραιότητας κυκλοφορικού συστήματος

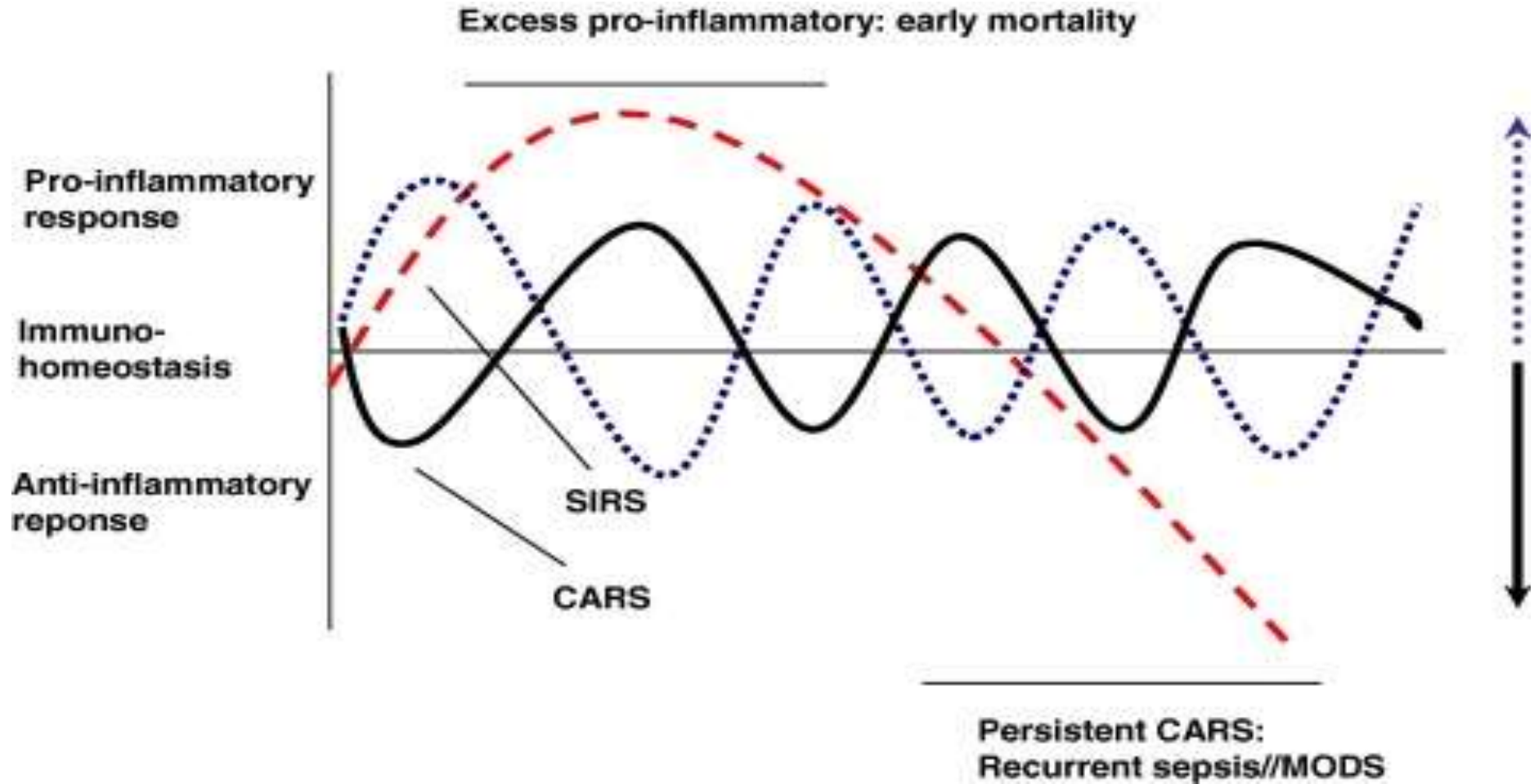
4. Εκτεταμένη ανοσοκαταστολή

- Ανοσοκαταστολή
- **Δευτεροπαθείς λοιμώξεις**
- **Πιθανότητα σήψης**

↑ CARS

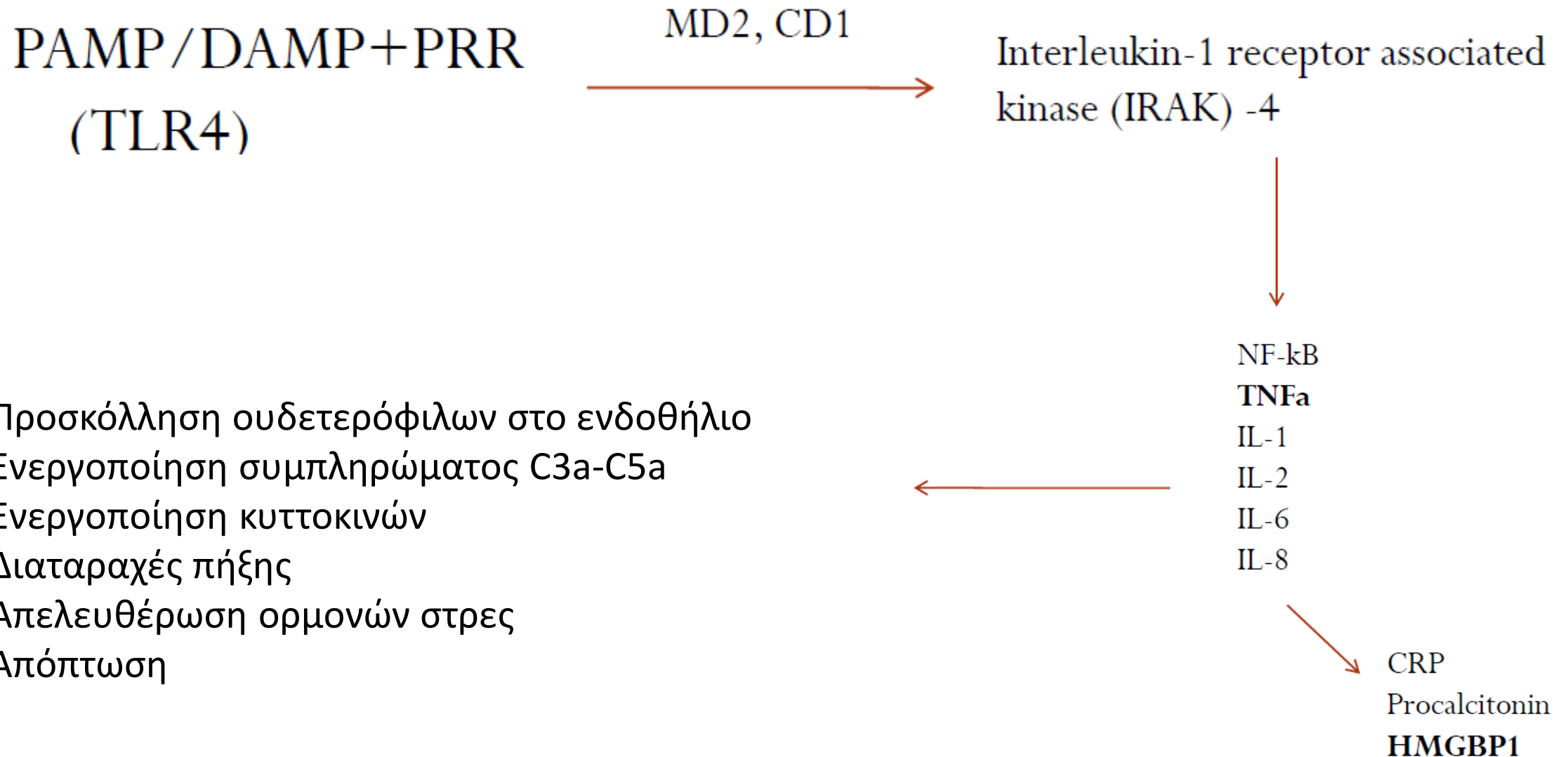


5. Ανοσολογική διαταραχή



- Αποσύνδεση SIRS + CARS
- **Εκδήλωση MODS** (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)

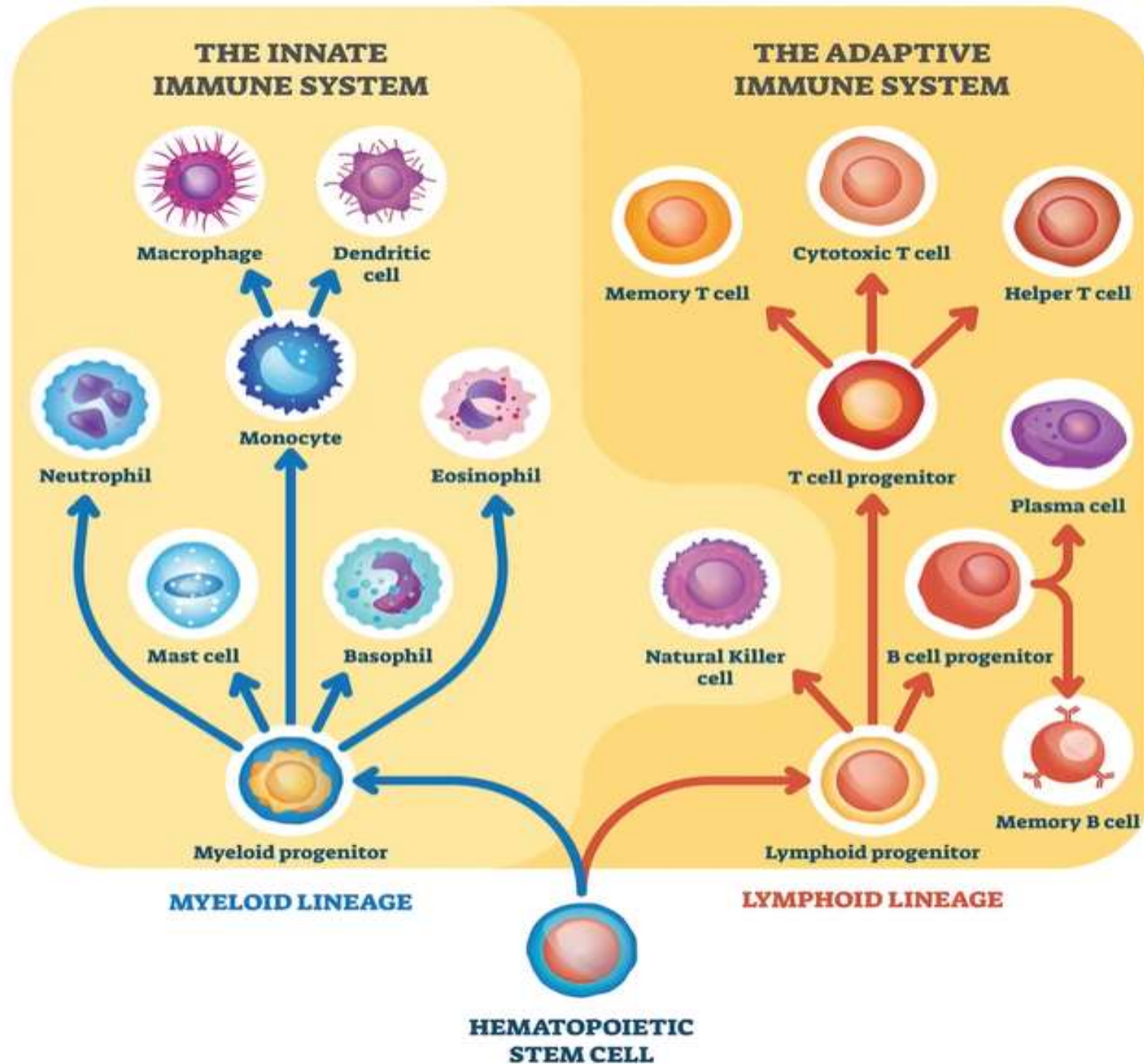
Φυσική ανοσία



Επίκτητη ανοσία

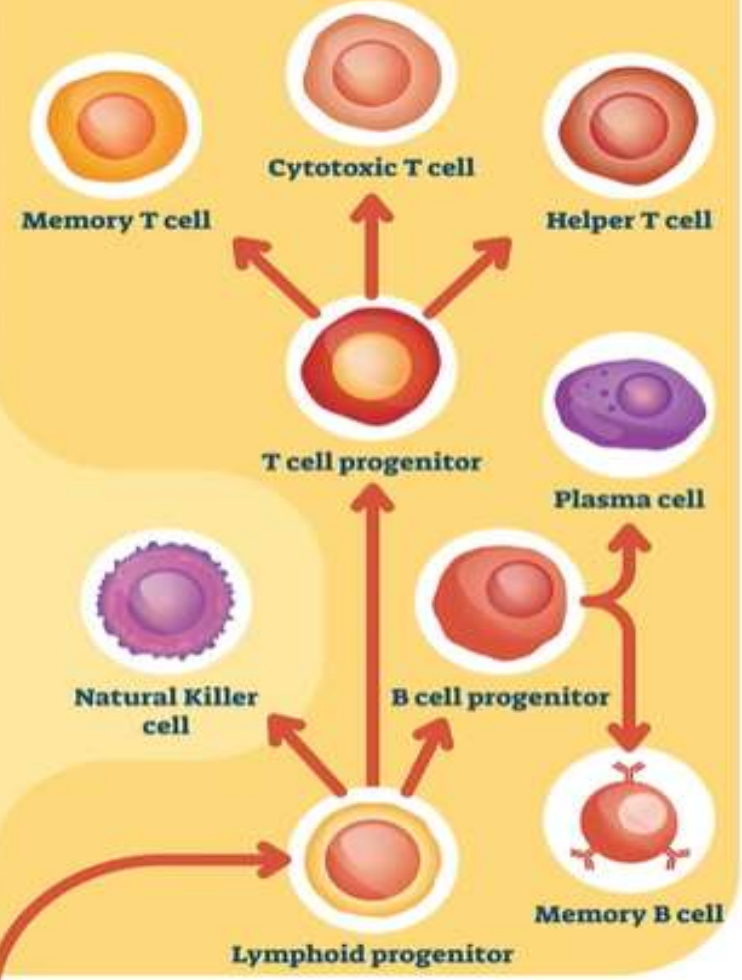
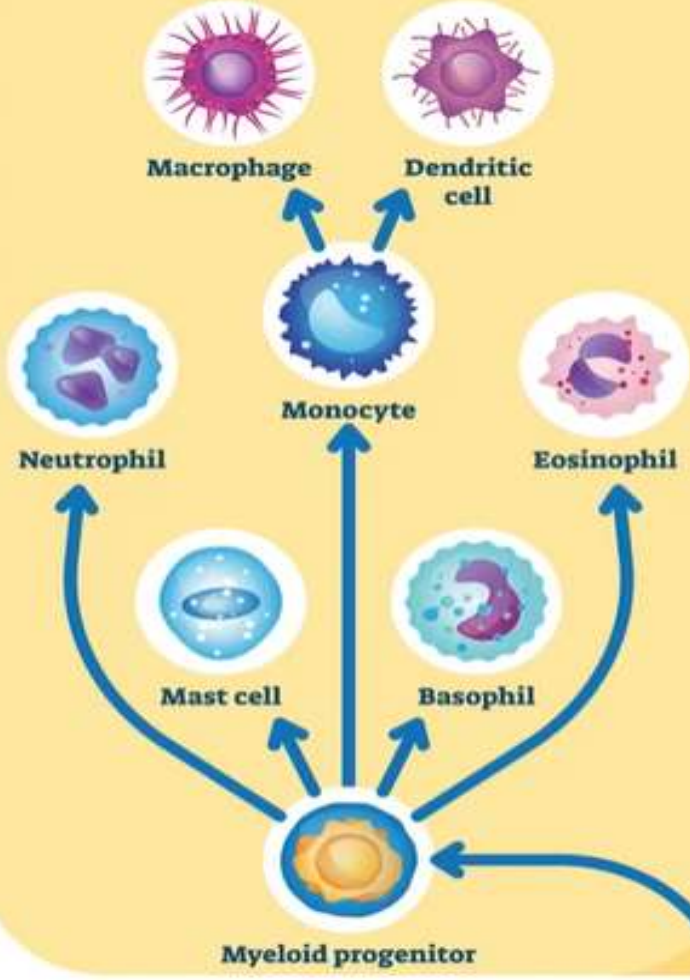
- Τα CD4+ T- helper λεμφοκύτταρα εκκρίνουν προ- και αντι-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες
- Th1 (IFN- γ , LT-a), Th2 (IL-4)
- Ισορροπία Th1/Th2 επηρεάζει την έκβαση και επιβίωση

- **Ελαττωμένη απάντηση των T- λεμφοκυττάρων στο αντιγόνο**
- **Απόπτωση λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων ανοσοποιητικού μέσω IFN- γ**



THE INNATE IMMUNE SYSTEM

THE ADAPTIVE IMMUNE SYSTEM



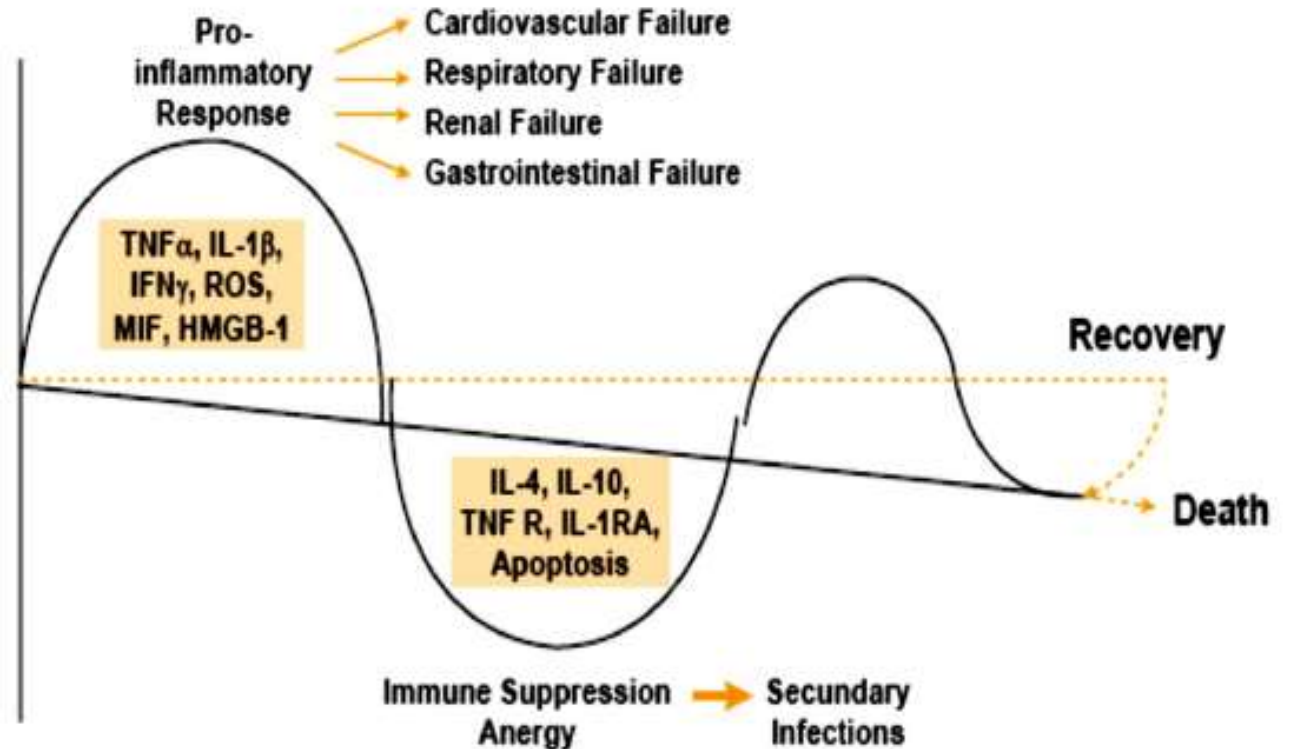
MYELOID LINEAGE

LYMPHOID LINEAGE

HEMATOPOIETIC STEM CELL

CARS

- IL-4 και IL-10 αναστέλλουν TNF- α , IL-6 και IL-8 αντι-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες
- **Ισορροπία μεταξύ SIRS + CARS καθορίζει τη πορεία προς το MODS**
- **Μη υποχώρηση του CARS οδηγεί σε παρατεταμένη ανοσοκαταστολή**



Ποιοι παράγοντες θα οδηγήσουν στη σήψη?

1. Μικροοργανισμοί

- Οι τοξίνες ανιχνεύονται στο αίμα των σηπτικών ασθενών
- Αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης σχετίζονται με σοκ και MODS
- Έγχυση ενδοτοξίνης σε ανθρώπους αναπαράγει πολλά από τα επιμέρους χαρακτηριστικά της σήψης

2. Κυτταροκίνες (περίσσεια)

- TNF-α
- IL_1

Induction of IL-6 and IL-8

Coagulation activation

Fibrinolytic activation

Ποιοι παράγοντες θα οδηγήσουν στη σήψη?

3. Συμπλήρωμα

- i. Αναστολή του καταρράκτη συμπληρώματος βελτιώνει την επιβίωση
- ii. C5a, C1

4. Γενετική προδιάθεση

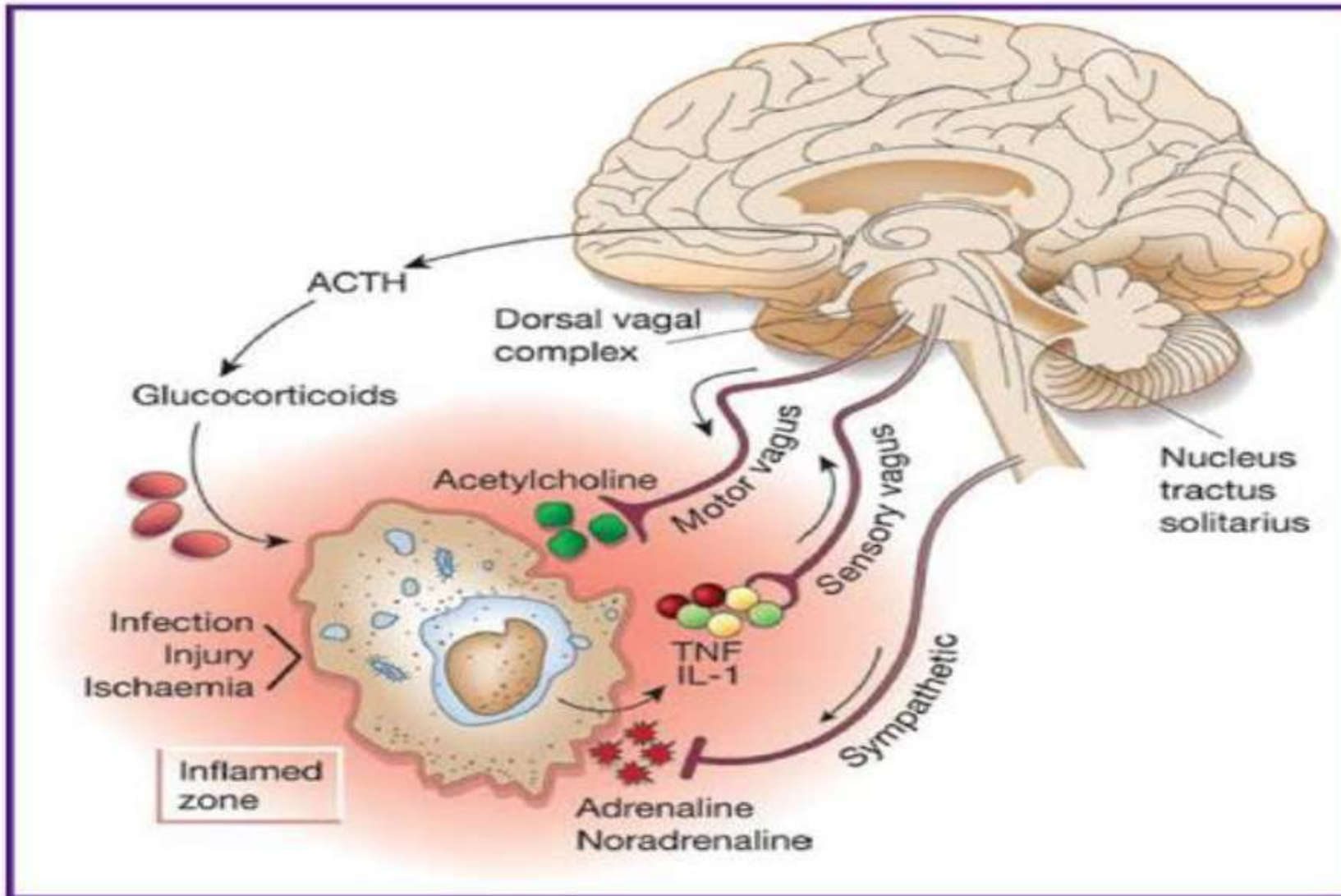
- Single Nucleotide Polymorphism (SNP)
- >1% σε κάθε πληθυσμό
- 2-3% έχει την ικανότητα να μεταβάλλει την έκφραση ενός γονιδίου

- Σχετίζονται με επιρρέπεια στη σήψη και κακή πρόγνωση

Διαταραχές πηκτικού μηχανισμού και μικροκυκλοφορίας

- Ενεργοποίηση αναστολέα πλασμινογόνου **αναστέλλει την ινοδόλυση**
 - Ενδοθηλιακή βλάβη μέσω του ιστικού παράγοντα (TF) **ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης**
 - Αυξημένη εναπόθεση ινικής
 - Μείωση πρωτεΐνης C, αντιθρομβίνης, θρομβομουντολίνης
- ***Αυξημένη διαπερατότητα τριχοειδών, βλάβη ενδοθηλιακού φραγμού και μικροαγγειακή θρόμβωση οδηγούν σε διαταραχή παροχής ιστών***

Νευροενδοκρινικές μεταβολές

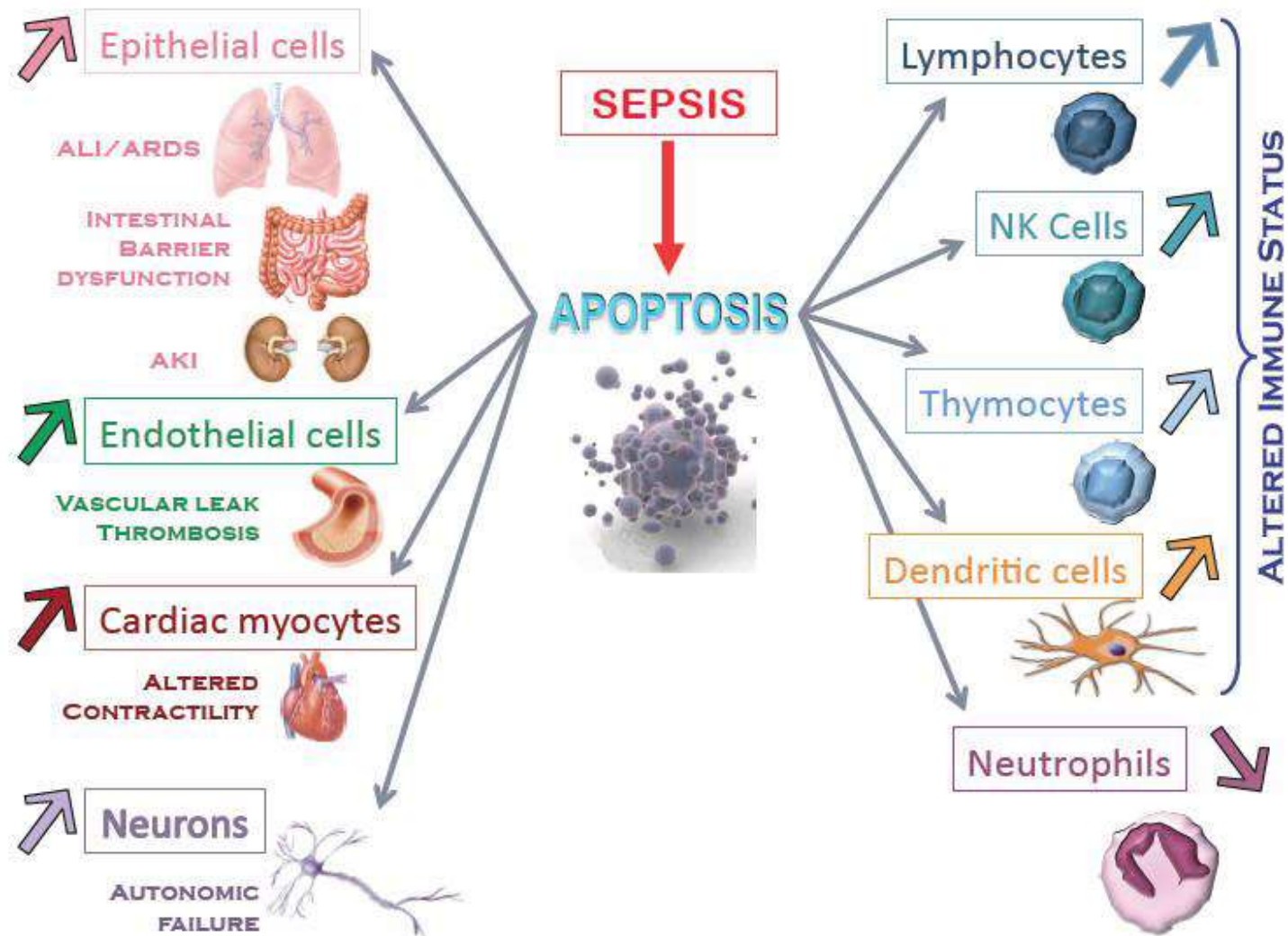


Απόπτωση

- Extrinsic death receptor
- Intrinsic (mitochondrial)
- Endoplasmic reticulum stress induced

Μηχανισμοί κυτταρικής βλάβης

- Ιστική ισχαιμία
- Κυτταροπαθητική Βλάβη (Μιτοχονδριακή)
- Διαταραχή Απόπτωσης



Ιστική ισχαιμία

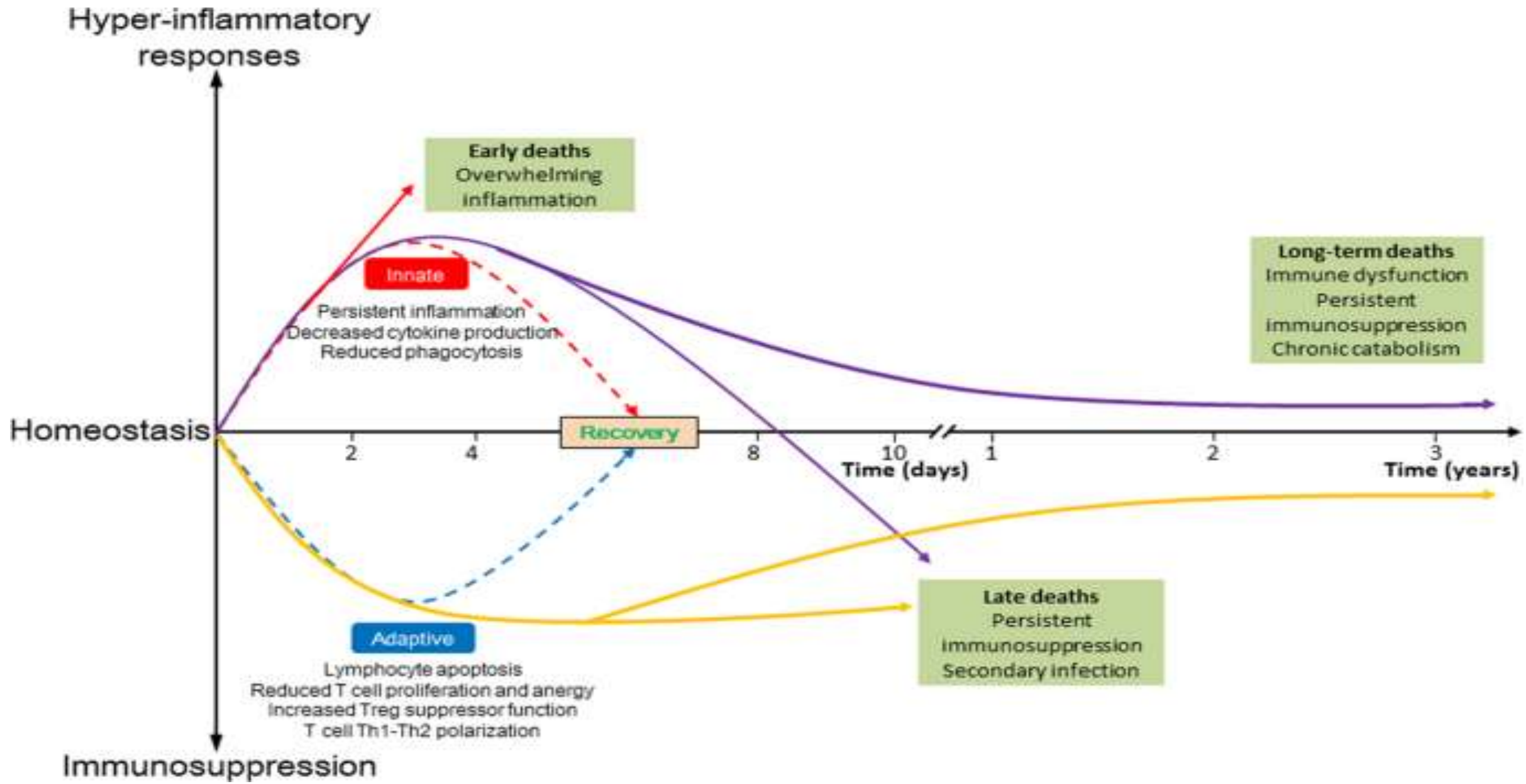
- Διαταραχή αυτορρύθμισης απαιτούμενου / διαθέσιμου O₂
- Διαταραχή μικροκυκλοφορίας(διαταραχή ισορροπίας πήξης / ινωδολύσης)
- Ενδοθηλιακή βλάβη
- Απώλεια πλαστικότητας –προσαρμοστικότητας ερυθρών στην μικροκυκλοφορία → διαταραχή αιμάτωσης → ελαττωμένη οξυγόνωση

Κυτταροπαθητική βλάβη

- Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία → Κυτταροτοξικότητα

Διαταραχή απόπτωσης(προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος)

- Μειωμένη απόπτωση ΠΜΠ και μακροφάγων → ενίσχυση / παράταση φλεγμονής
- Αυξημένη απόπτωση λεμφοκυττάρων και δενδριτικών κυττάρων → μειωμένη κάθαρση μικροοργανισμού



Ερωτήσεις

- Ποιο από τα παρακάτω δεν περιλαμβάνεται στα κριτήρια της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης;

A. Ταχυκαρδία

B. Υπόταση

Γ. Υποθερμία

Δ. Κλινική επιβεβαίωση της σήψης

E. Το B και το Δ

• Στο πρώτο στάδιο του SIRS ενεργοποιείται:

A. Η έκκριση κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης

B. Το σύστημα του συμπληρώματος

Γ. Τα B και T λεμφοκύτταρα

Δ. Το δικτυενδοθηλιακό σύστημα

E. Όλα τα παραπάνω

Στ. Το A, B και Δ

- *Οι κυριότερες αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι:*

A. Η Ιντερλευκίνη 4 και 10

B. Η Ιντερλευκίνη 6 και 8

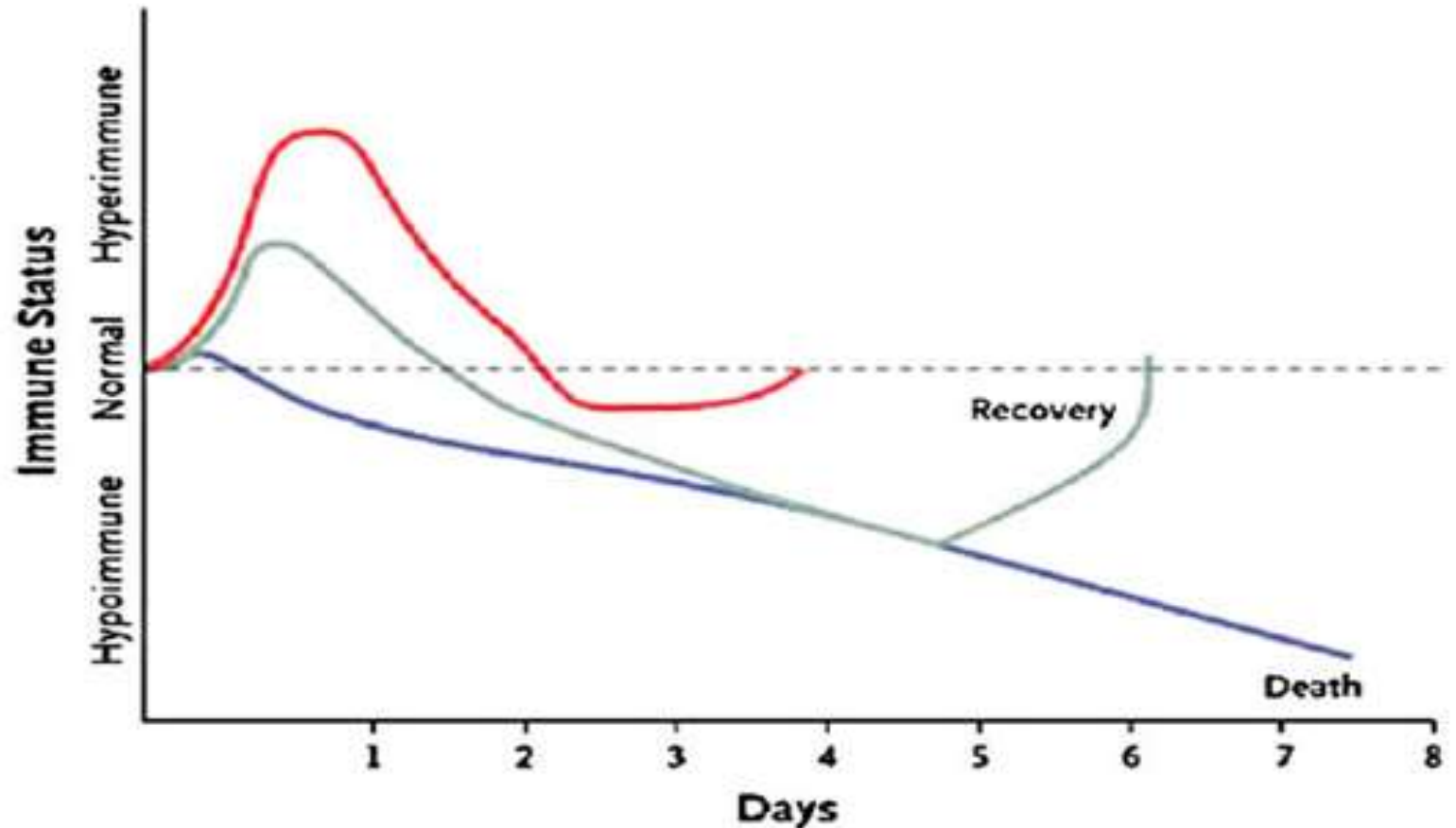
Γ. Ο TNF-α και η Ιντερλευκίνη 1

Δ. Η Ιντεφερόνη γ

Ε. Κανένα από τα παραπάνω

- Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο έχει διαγνωσθεί με πνευμονία. Ποια από τις απεικονιζόμενες ανοσιακές απαντήσεις του διαγράμματος θα μπορούσε να αντιστοιχεί στον παραπάνω ασθενή;

- A. Κόκκινη
- B. Πράσινη
- Γ. Μπλέ**
- Δ. Καμία



- Ποια είναι η αιτία θανάτου σε ασθενείς με υπερβολική αντιφλεγμονώδη συστηματική απάντηση:

A. Η πολυοργανική ανεπάρκεια

B. Η ανοσοκαταστολή

Γ. Οι δευτεροπαθείς λοιμώξεις

Δ. Κανένα από τα παραπάνω

Ευχαριστώ!!