

# ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

ΔΙΚ. ΠΕΤΡΟΧΕΙΛΟΥ



---

**ΣΗΨΗ = SIRS + ΛΟΙΜΩΞΗ**

# “SIRS” = Systemic Inflammatory Response Syndrome

---

**Θερμοκρασία** > 38°C ή < 36°C

**Καρδιακή  
συχνότητα** > 90/min

**Αναπνευστική  
Συχνότητα** > 20/min ή PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg

**Λευκοκύτταρα** > 12,000 ή < 4,000/mm<sup>3</sup> ή  
> 10% άωρες μορφές

# Λοίμωξη

---

- Φλεγμονώδης απάντηση οφειλόμενη στην παρουσία μικροοργανισμού

# Εξελικτικά στάδια της σήψης

## Ποσοστά θνησιμότητας

---

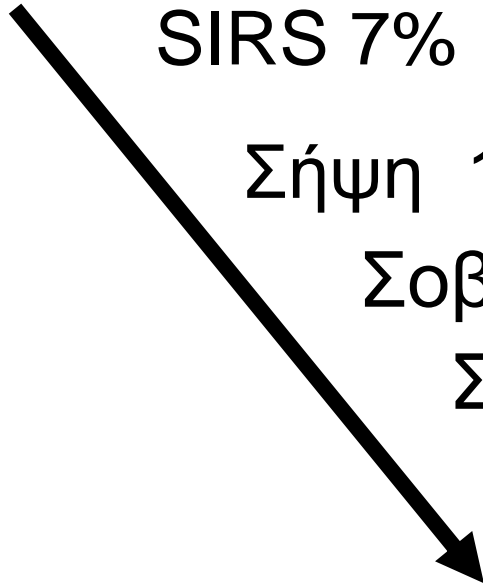
SIRS 7%

Σήψη 16%

Σοβαρή σήψη 20%

Σηπτικό shock 46%

Πολυοργανική Ανεπάρκεια 80%



# **Σοβαρή Σήψη «Severe Sepsis»**

---

**Σήψη + Δυσλειτουργία οργάνου,**

**Συστήματος και συνδέεται με  
συμπτώματα μειωμένης αιματώσεως**

# **Σηπτικό shock "Septic Shock"**

---

**Σοβαρή Σήψη + Υπόταση  
λόγω μειωμένης αιματώσεως**

# **Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας " MODS "**

---

- **Η παρουσία δυσλειτουργίας πολλών οργάνων ή συστημάτων συγχρόνως στην πορεία μιας οξείας ασθένειας σε βαθμό που η ομοιόσταση δεν μπορεί να διατηρηθεί χωρίς ιατρική παρέμβαση**



**Οι ορισμοί αυτοί είναι κοινής ομοφωνίας και  
προέχονται από το Συνέδριο ACCP/ SCCM  
Αμερική το 1992**

---

- **Είναι σχηματικοί και υπεραπλουστευμένοι**
- **Παθογένεια: πολυπλοκότητα, όχι πλήρως γνωστή**
- **Έχουμε : φλεγμονώδεις μεσολαβητές, ανοσολογικές απαντήσεις, γενετικές μεταβλητές**
- **Κυριαρχούν με τρόπο ετερογενή και χαοτικό**

# Επαγωγή της Σήψης

---

- Η σήψη αναπτύσσεται στο έδαφος μια λοίμωξης
- Gram (-) → LPS → Λιπίδιο A (ενδοτοξίνη)
- Gram (+) → εξωτοξίνη, πεπτιδογλυκάνη, Λιποτεichoϊκό οξύ

# Στάδια παθογένειας της Σήψης

---

## ΣΤΑΔΙΟ I

- Βακτήρια → ενεργοποίηση κυττάρων → παραγωγή μεσολαβητών (κιτοκίνες) → ενεργοποίηση φλεγμονώδους απάντησης → προάσπιση του οργανισμού

## ΣΤΑΔΙΟ II

---

- ΚΙΤΟΚΙΝΕΣ (αντιφλεγμονώδεις)
- Αρχίζει μια απάντηση οξείας φάσεως, κατάλληλα ελεγχόμενη από τη μείωση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών και την απελευθέρωση των ενδογενών ανταγωνιστών

# ΣΤΑΔΙΟ III

---

- Απώλεια της ισορροπίας μεταξύ προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών → (SIRS)
- οι κιτοκίνες αποκτούν δράση καταστροφική και όχι προστατευτική για τον οργανισμό → ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των τοπικών κυτταρικών στοιχείων φλεγμονής, του μηχανισμού της πήξης, αγγειοδιαστολή, ιστική καταστροφή και ενδοθηλιακή ενεργοποίηση

# Συμπερασματικά

---

- Κλειδί στη Σήψη είναι οι κυτταροκίνες
- Προφλεγμονώδης (TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IFN-γ)
- Αντιφλεγμονώδης (IL-4, IL-10, IL-1RA, IL-1RII, IL-13)
- Εάν η ισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών δεν μπορεί να τηρηθεί τότε και η ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού διαταράσσεται

# CHAOS

---

- Στη Σήψη παρατηρείται μια μάχη μεταξύ των διαφόρων συστημάτων ή μεσολαβητών , προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών η οποία εκφράζεται με τη λέξη CHAOS

**(Cardiovascular compromise- Hemostasis- Apoptosis-Organ dysfunction- Suppression of the immune system)**

# Καθοριστικό ρόλο στη Σήψη

**Έγκαιρη διάγνωση**



# Δυσκολίες στη διάγνωση της Σήψης

---

- Η βασική ασθένεια πολλές φορές είναι σύνθετη
- Οι ασθενείς συχνά λαμβάνουν τα πιο ισχυρά σύγχρονα αντιβιοτικά

# Εργαστηριακός έλεγχος της Σήψης- Βιοχημικοί δείκτες

---

- Αφορά μόρια τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεια της Σήψης
- Έχουν προταθεί πάνω από 100 μόρια ως χρήσιμοι βιοχημικοί δείκτες
- Δεν είναι πλήρως γνωστό ποια από αυτά τα μόρια προφέρουν πραγματικά χρήσιμη πληροφορία

# Τι περιμένουμε από έναν δείκτη σήψης;

---

- Έγκαιρη διάγνωση της σήψης
- Υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία
- Συσχέτιση με τη σοβαρότητα της ασθένειας
- Δυνατότητα πρόγνωσης
- Πιθανότητα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ
  - λοιμωδών και μη λοιμωδών αιτιολογιών
  - ιογενων και βακτηριακών λοιμώξεων
- Χρόνος ημίσειας ζωής ικανός για αξιόπιστη μέτρηση

# **ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**



# CRP (C-Reactive Protein)

---

- Πρωτεΐνη οξείας φάσεως
- Συντίθεται : ηπατοκύτταρα , κυψελιδικά μακροφάγα
- Η σύνθεσή της ρυθμίζεται κυρίως από IL-1 $\beta$  και IL-6
- Συμμετοχή : μηχανισμούς άμυνας με προ- και αντι- φλεγμονώδη δράση
- Χρόνος ημίσειας ζωής 19 h

# CRP (C-Reactive Protein)

---

- Τροποποιεί τον καταρράκτη του συμπληρώματος
- Ρυθμίζει την βακτηριακή οψωνοποίηση και φαγοκυττάρωση εν όψει της λοίμωξης
- Αυξάνεται σε ένα πλήθος μη φλεγμονωδών καταστάσεων

# CRP (C-Reactive Protein)

---

- Καλός βιοχημικός δείκτης, διότι η συγκέντρωσή του στον ορό αυξάνεται γρήγορα
- Μικρή διαγνωστική αξία για τη σήψη ως μόνος δείκτης
- Συνδυαζόμενη με άλλες πέντε μεταβλητές έχει πλέον σημαντική διαγνωστική ακρίβεια
- Ως δείκτης της πορείας της θεραπείας και πρόγνωσης παραμένει περιορισμένος

# PCT (Procalcitonin)

---

- Θεωρείται ένας πολύ ειδικός δείκτης βακτηριακής λοίμωξης
- Είναι μια πρωτεΐνη 116 αμινοξέων και μια από τους πολλούς προδρόμους της Καλσιτονίνης
- Εμπλέκεται στην ανοσοποιητική απάντηση φλεγμονωδών καταστάσεων



# PCT (Procalcitonin)

---

- Καλύτερος δείκτης διάγνωσης, αξιολόγησης, παρακολούθησης, πρόγνωσης σοβαρών λοιμώξεων και Σήψης από τις CRP, IL-6
- Ερέθισμα: βακτηριακές ενδοτοξίνες.
- Η PCT αυξάνεται μόνο σε συστηματικές αντιδράσεις του οργανισμού στη λοίμωξη

# PCT (Procalcitonin)

---

- Χρόνος ημίσειας ζωής ;25-30 ώρες
- Μεταβάλεται:μέσα σε 3-6 ώρες
- Αποβολή: από τα νεφρά (αιμοκάθαρση).
- Παρατεταμένα υψηλές τιμές PCT είναι κακός προγνωστικός δείκτης .
- Η αξιολόγηση της PCT θέλει πολλές διαδοχικές μετρήσεις.

# Συμπερασματικά

---

- Δείκτης με χαμηλή ευαισθησία
- Υψηλή ειδικότητα
- Θεωρείται ένας πολλά υποσχόμενος βιοχημικός δείκτης

# ΚΙΤΟΚΙΝΕΣ

---

- Κυριότεροι μεσολαβητές φλεγμονής (ως ανοσορυθμιστικά πεπτιδία)
- Μεσολαβούν στις ενδοκυττάρειες επικοινωνίες ως φυσικοί αγγελιοφόροι της φλεγμονής
- Έχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της φλεγμονώδους απάντησης

# TNF-a

---

- Ο TNF-a & IL-1β: κύριοι ενδογενείς μεσολαβητές της φλεγμονής, απαραίτητοι για την άμυνα του οργανισμού
- Απομόνωση TNF : 1985
- Καλείται TNF-a σε αντιδιαστολή από τον TNF-β
- Παράγεται: ουδετερόφιλα, κυτταρικούς πληθυσμούς πανταχόθεν εκφραζομένους

## Δράση του TNF-α

---

- Ενεργοποίηση της διαδικασίας της φλεγμονής
- Ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης
- Απελευθέρωση και ενεργοποίηση άλλων κιτοκινών με προφλεγμονώδη (IL-1, IL-6, IL-8), και αντιφλεγμονώδη δράση όπως (IL-4, IL-10, IL-1RA)

# Υποδοχείς του TNF-α

---

- **Κυτταρικοί υποδοχείς:**
- **TNF-R55**
- **TNF-R75**
- **Υδρόφιλο άκρο (εξωκυττάριο)**  
**σχετιζόμενο με το δεσμό του ερεθίσματος**
- **Λιπόφιλο τμήμα μέσα στην**  
**κυτταροπλασματική μεμβράνη**
- **Οι δύο υποδοχείς του TNF έχουν μία**  
**ιδιαίτερη ειδικότητα στη μετάφραση των**  
**φλεγμονωδών μηνυμάτων**

# Υποδοχείς του TNF-α

---

- Ο **TNF-R55** μεσολαβεί για αποτελέσματα κυτταροτοξικά και προφλεγμονώδη
- Ο **TNF-R75** ενεργοποιεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό
- Υψηλοί τίτλοι στον ορό αμφοτέρων των υποδοχέων, προαναγγέλουν την ανάπτυξη Νεφρικής ανεπάρκειας και θνησιμότητας σε ασθενείς με σηπτικό shock



# Έλεγχος δραστηριότητας TNF-α

---

- TNF-α :υφίσταται έλεγχο η δραστηριότητα του σε διάφορα επίπεδα
- Οι υποδοχείς του TNF-α αναπτύσσουν μία σημαντική δράση ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα του TNF-α
  - εκφράζοντας τη δράση του
  - ως διαλυτές μορφές, τον δεσμεύουν και τον απενεργοποιούν

# **IL-1 (Interleukin-1)**

---

- Η αλληλεπίδραση IL-1, TNF- $\alpha$  και ενδοθηλιακών κυττάρων,  $\rightarrow$  φλεγμονώδη απάντηση
- Η IL-1 και ο TNF- $\alpha$  έχουν συνεργιακή και αλληλοκαλυπτόμενη δράση
- Ο TNF- $\alpha$  & IL-1, λόγω της αρνητικής ινότροπης δράσης τους  $\rightarrow$  θάνατο των κυττάρων του μυοκαρδίου  $\rightarrow$  καρδιακή καταστολή

# Τύποι IL-1 (Interleukin-1)

---

- IL-1α : ενδοκυττάρια
- IL-1β: εξωκυττάριος μεσολαβητής με υψηλά επίπεδα σε καταστάσεις φλεγμονής

# **IL-1RA**

## **(IL-1 Antagonist Receptor)**

---

- Ταυτοποίηθηκε το 1993
- Αυτή η κίτοκίνη είναι σε θέση να συνδεθεί με τους ειδικούς υποδοχείς της IL-1, (IL1-R)
- Δρα ως αναστολέας της IL-1 (α,β)

# Υποδοχείς της IL-1 (Interleukin-1)

---

- Τύπος I: T-λεμφοκύτταρα, Ινοβλάστες, Ενδοθηλιακά Κύτταρα, Χονδροκύτταρα, Κερατινοκύτταρα και Ηπατοκύτταρα,
- Συνδέει την IL-1 $\beta$  και μεταφέρει το σήμα.
- Τύπος II: B-λεμφοκύτταρα, Ουδετερόφιλα και σε ορισμένους κυτταρικούς πληθυσμούς του μυελού των οστών.
- Συνδέει την IL-1 $\alpha$  και IL-1 $\beta$ , τις αδρανοποιεί και δεν μεταφέρει μοριακά σήματα.

# Έλεγχος δραστηριότητας IL-1

---

**IL-1 RA**

**IL-1R II**

# Συμπερασματικά

---

- Υψηλές συγκεντρώσεις IL-1β: δείκτης κακής εξέλιξης
- Υψηλές συγκεντρώσεις IL-1RA : αξιοπρόσεκτος δείκτης κλινικής βαρύτητας
- Χρόνος ημίσειας ζωής IL-1 & TNF-a :1-3 h

## IL-6 (Interleukin-6)

---

- Δράση :προφλεγμονώδη , αντιφλεγμονώδη.
- Επάγεται από το TNF-α όχι όμως από IL-1
- Παράγεται : μονοκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, πανταχόθεν



## Υποδοχέας IL-6 (IL-6R)

---

- IL-6R : Χαμηλή χημική συγγένεια.
- (IL-6 + IL-6R)+ gp130  
αυξάνεται η χημική συγγένεια →  
ενδοκυττάρια μεταφορά μηνυμάτων →  
υψηλή προφλεγμονώδη δράση

## **IL-6 (Interleukin-6)**

---

- **Υψηλές συγκεντρώσεις IL-6 σχετίζεται με το σηπτικό shock και τη θνησιμότητα**
- **Υψηλά επίπεδα IL-6 που επιμένουν είναι κακός προγνωστικός δείκτης → πολυοργανική ανεπάρκεια**
- **Τιμές IL-6 >1000 ng/ml → πιθανότητα θανάτου**

# **IL-10 (Interleukin-10)**

---

- **Αντιφλεγμονώδη δράση.**
- **Παράγεται: T-λεμφοκύτταρα τύπου II.**
- **Ελέγχει την παραγωγή TNF-α και προφλεγμονωδών κιτοκινών**
- **Προστατευτική δράση στη πορεία της συστηματικής φλεγμονής**
- **Η αύξηση της προκαλεί ανοσοκαταστολή με αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις**
- **Σηπτικοί ασθενείς : Υψηλά επίπεδα IL-10**

# **IL-4 (Interleukin-4)**

# **IL-12 (Interleukin-12)**

---

- **IL-4**
- Παράγεται : Τ-λεμφοκύτταρα
- Δράση αντιφλεγμονώδη
  
- **IL-12**
- Δράση Προφλεγμονώδη

# Χυμοκίνες

---

- Κατηγορία φλεγμονωδών μεσολαβητών
- Η οικογένεια C-X-C :IL-8
- Η οικογένεια C-C : MCP-1 και MCP-2 (Monocyte chemoattractant protein)
- Δράση προφλεγμονώδης

## **IL-8 (Interleukin-8)**

---

- Δράση Προφλεγμονώδης
- Επάγεται από την IL-1 και τον TNF- $\alpha$
- Ιδιαίτερα ανθεκτική στην πρωτεολυτική αδρανοποίηση
- Η βιολογική της δράση διατηρείται επί μακρόν εις τους φλεγμονώδεις ιστούς
- Δύο υποδοχείς : (IL-8 Rs)
- Ο κύριος ρόλος της, στην τοπική φλεγμονή, είναι να κατευθύνει την στρατολόγηση των ουδετερόφιλων και βασεόφιλων και να προάγει την τοπική βλάβη

# Η IL-8 στην Αναπνευστική ανεπάρκεια

---

- Παράγεται: μονοκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, κυψελιδικά μακροφάγα
- Σηπτικοί ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν υψηλά επίπεδα IL-8 (αίμα, BAL)
- Ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια
  - πρόκληση σοβαρής πνευμονικής βλάβης
  - συστηματικές εκδηλώσεις δυσλειτουργίας οργάνου

## **MCP-1, MCP-2 (Monocyte chemotactic agent 1-2)**

---

- Οι MCP-1 και MCP-2 είναι οι σημαντικότεροι χημειοτακτικοί παράγοντες μονοκυττάρων προς την περιοχή της φλεγμονής
- Ανιχνεύονται υψηλές τιμές σε σηπτικούς ασθενείς



# ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



# **TGF- $\beta$** **(Transforming Growth Factor- $\beta$ )**

---

- Παράγεται : μονοκύτταρα, μακροφάγα  
T-λεμφοκύτταρα
- Δράση αντιφλεγμονώδη

# IFN- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ )

---

- Γλυκοπρωτεΐνες
- Παράγονται : από όλα τα κύτταρα του οργανισμού εις απάντηση της προσβολής από βακτήρια και ιούς
- Δράση προφλεγμονώδη.

# **G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)**

---

- Αιμοποιητίνη, δραστική εκλεκτικά στα ουδετερόφιλα
- Παράγεται : μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα κατόπιν διέγερσης από IL-1, TNF, LPS
- Υψηλά επίπεδα συνδέονται με Σηπτικό shock και αιφνίδιο θάνατο

# Νατριουρητικά πεπτίδια

---

- BNP
- Pro-BNP

Αυξάνουν στους σηπτικούς ασθενείς λόγω μυοκαρδιακής καταστολής και είναι προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας

# Κυτταρικοί Υποδοχείς



# **TREM (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells)**

---

- **TREM-1 : κυτταρικός υποδοχέας των μυελοειδών κυττάρων**
- **Εκφράζεται σε απάντηση βακτηριακής ή μυκητιασικής λοίμωξης**
- **Ασθενείς με σηπτικό shock έχουν υψηλή έκφραση στα μυελοειδή κύτταρα**
- **Το TREM-1 δεν εκφράζεται σε μη λοιμώδεις φλεγμονώδεις καταστάσεις (SIRS)**
- **Ελκυστικός δείκτης**

# **TREM (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells)**

---

- Πτώση του TREM-1 μετά την 14η ημέρα είναι καλός προγνωστικός δείκτης
- Αυξημένα επίπεδα TREM-1 στην αρχή της νόσου δείχνουν μια εγρήγορση του ξενιστή στην φλεγμονώδη απάντηση και είναι προστατευτικά ως αναφορά τον θάνατο
- Άλλοι κυτταρικοί υποδοχείς: TLR-4, RAP



## **Δείκτες Ενδοθηλιακής Ενεργοποίησης σχετιζόμενοι με σοβαρή λοίμωξη**

---

- E -Selectin
- ICAM-1 (endothelial intercellular adhesion molecule-1)
- V-Willebrand factor

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

---

- Η ικανότητα μας αυτή την στιγμή να διαγνώσουμε και να προβλέψουμε την σοβαρότητα της Σήψης είναι περιορισμένη
- Οι τρέχουσες ενδείξεις προτείνουν ότι η IL-6 και η CRP πιθανόν να παραμείνουν βασικοί βιοχημικοί δείκτες φλεγμονής και λοίμωξης αλλά είναι μη ειδικοί για επιπλέον χρήση
- Η PCT πιθανώς να αυξήσει την ικανότητα των κλινικών να διαγνώσουν την παρουσία λοίμωξης
- Το TREM-1 είναι ένας υποσχόμενος υποψήφιος δείκτης

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

---

- Οι βιοχημικοί δείκτες υπόσχονται να μεταμορφώσουν την σήψη από ένα κλινικό σύνδρομο σε μια ομάδα συγκεκριμένων βιοχημικών μεταβολών
- Αυτή η μεταμόρφωση θα μπορούσε να βοηθήσει τις θεραπευτικές επιλογές και αποφάσεις ώστε να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών με σήψη

---

**ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ**