

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ
ΣΕ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΧΟΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ: ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2016

@2016 ΧΟΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ιατρικής της
Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
δεν αποτελεί αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (N 5343/32 αρ 202 παρ 2)

ΟΡΚΟΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΟΜΝΥΜΙ ΔΠΟΛΛΟΝΑ ΗΙΤΡΟ
Ν ΚΑΙ ΔΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ Υ
ΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΠΙΤΕΛΕΑΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥ
ΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ

ΤΗΝΔΕ ΗΗΣ ΔΣΟΑΙΜΕΝ ΤΟΝΔΙΔΑΣΗΝΤΑ ΜΕΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΜΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΟΨΑΣΘΑΙ
ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΤΕ
ΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΩΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡ
ΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΖΟΣΙ
ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕ
ΛΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑ
ΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΝΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ
ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑ
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ ΔΕ
ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΙ
ΝΟΜΤΟΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΘΗΛ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΣΕΙΝ ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΥΠΗΓΗ
ΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΠΥΛΑΙ
ΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΟΟΡΙΟΝ ΔΟΣΩ ΔΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑ
ΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥ
ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΟΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑ
ΤΗΣΙ ΔΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣ ΔΣ
ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΗΝΟΝΤΩΝ ΕΚ
ΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΙΗΣΤΗΣ
ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΘΡΟΔΙΣΙΟΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΠΥΛΑΙΚΕΙ
ΟΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ Δ Δ ΔΝ ΕΝ ΟΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ
Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΟΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΔΝΟΡΩΠΟΝ ΔΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΟ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΤΕΝ
ΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΥ
ΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΟΥΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΛΩ
ΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑΣΟΜΕΝΟ ΠΑΡΑ
ΤΑΣΙΝ ΑΝΟΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΔΙΚΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑ
ΔΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΥΤΕΩΝ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ ΣΕ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΧΟΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΦΑΝΗΣ** – ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
2. **ΔΕΡΒΕΝΟΥΛΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ** – ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
3. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ(επιβλέπων)** - ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΦΑΝΗΣ** – ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
2. **ΔΕΡΒΕΝΟΥΛΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ** – ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
3. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ(επιβλέπων)** - ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
4. **ΠΑΠΠΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ** – ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
5. **ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ** – ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
6. **ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ** – ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
7. **ΚΟΝΤΟΠΙΔΟΥ ΦΛΩΡΑ** – ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Ορισμός τριμελούς επιτροπής 07/2009
Ορισμός θέματος 09/2009

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αιματολογικές διαταραχές και κυρίως η θρομβοπενία είναι συχνό φαινόμενο σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που εκδηλώνουν SIRS, σήψη, βαριά σήψη ή σηπτικό σοκ, φαινόμενο που μειώνει δραστικά τις πιθανότητες επιβίωσης. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν SIRS, σήψη, βαριά σήψη ή σηπτικό σύνδρομο αποτελούν μείζον ενδονοσοκομειακό πρόβλημα λόγω της μεγάλης θνησιμότητας και της δυσκολίας στην θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι αιτίες ανάπτυξης θρομβοπενίας είναι ποικίλες και καλύπτουν μεγάλο διαγνωστικό εύρος. Ωστόσο είναι συχνό το φαινόμενο της μη ανεύρεσης αιτιολογίας σε μεγάλη μερίδα περιστατικών. Είναι επίσης γνωστό το ενδιαφέρον και πλείστες οι μελέτες διερεύνησης της συμμετοχής μορίων με ενδοκρινή, παρακρινή και εξωκρινή δράση, των καλούμενων κυτοκινών στην ανάπτυξη και διατήρηση της φλεγμονώδους απάντησης καθώς και των επιπλοκών που αυτή μπορεί να προκαλέσει.

Στην παρούσα μελέτη συλλέχθηκαν επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία από 112 βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ κατά την περίοδο 2009-2013, και ακολούθως διενεργήθηκε σε αντίστοιχα δείγματα αίματος, καθορισμός ενός πλήρους προφίλ κυτοκινών στην προσπάθεια εντόπισης διαφορών όσον αφορά την εκδήλωση θρομβοπενίας ή όχι στην ομάδα αυτή των ασθενών. Οι κυτοκίνες που προσδιορίστηκαν στην ομάδα των ασθενών είναι η Ιντερλευκίνη 1β, η Ιντερφερόνη γ, ο παράγων νέκρωσης όγκων (TNFα), η Ιντερλευκίνη 8, η Ιντερλευκίνη 10, η Ιντερλευκίνη 6, η Ιντερλευκίνη 2, τα μόρια προσκόλλησης VCAM-1 και ICAM-1 καθώς και το νέο μόριο που συγκεντρώνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor).

Από την στατιστική ανάλυση των δειγμάτων αποδείχτηκε ότι από τους ασθενείς που εμφανίζουν SIRS, σήψη, σοβαρή σήψη/σηπτικό shock, το προφίλ έκφρασης συγκεκριμένων κυτοκινών είναι διαφορετικό σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάμεσα στην υποομάδα των ασθενών που εμφανίζουν ή θα εκδηλώσουν θρομβοπενία και στην υποομάδα που δεν εκδήλωσαν θρομβοπενία, προσδίδοντας και προγνωστική σημασία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η προσπάθεια εύρεσης νέων βιοδεικτών με υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και αναπαραγωγιμότητα αποτελεί πεδίο εκτεταμένου ενδιαφέροντος τις τελευταίες δεκαετίες με κύριο στόχο την γρήγορη διάγνωση και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση ασθενών με SIRS, σήψη, βαριά σήψη/σηπτικό shock. Η προσπάθεια επέκτασης των ήδη υπαρχόντων προγνωστικών συστημάτων στο περιβάλλον της ΜΕΘ με τη χρήση βιοδεικτών αποτελεί πεδίο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, και τα νέα δεδομένα που αφορούν την συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και του καταρράκτη της πήξης υπόσχονται αλλαγές στο κλινικό επίπεδο σύντομα.

ABSTRACT

Hematological changes and mainly thrombocytopenia are usual occurrences in patients who develop SIRS, sepsis, severe sepsis or septic shock with subsequent reduction of survival probability. Patients who develop SIRS, sepsis, severe sepsis or septic shock, pose a serious intrahospital problem due to increase mortality as well as theurapetical intervention failure. Cause of developing thrombocytopenia in this cohort of patients are various. In many cases though the cause is elusive. We also note the large interest of defining the role of molecules, known as cytokines in development of the inflammatory cascade and the complications that the latter produces.

In this survey, epidemiological and clinical data were harvested from 112 patients who were hospitalized in the Intensive Care Unit of the University General Hospital ATTIKON, at the period 2009-2013. The main interest was defining a specific cytokine profil in blood samples of this cohort of patients in an effort to establishing differences between patients who develop trombocytopenia or not. Cytokines measured were interleukin 1 β , interleukin 8, interleukin 10, interleukin 6, interleukin 2, interferon γ , TNF α , adhesion molecules VCAM1-ICAM1 and suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor).

From the statistical analysis we proved different cytokine profiles of the subgroup of patients with SIRS, sepsis, severe sepsis or septic shock and thrombocytopenia compared with the subgroup of patients with SIRS, sepsis, severe sepsis, septic shock without thrombocytopenia, with the results of cut off values having prognostical significance as well between the two groups.

The effort in defining new biomarkers with high specificity and sensitivity as well as reproducibility is ongoing in the last decades with a main aim a quicker diagnosis and thus more succesfull theurapetical interventions of patients with SIRS, sepsis, severe sepsis or septic shock. Prognostic systems in the ICU field are also expanded with the use of new biomarkers, due to new data of critical implications in the inflammatory process of SIRS of the immune system and the coagulation cascade.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

- τον καθηγητή Θεοφάνη Οικονομόπουλο για την προσήγεια και κατανόηση του κατά την περίοδο της εξειδίκευσης μου στην Αιματολογία στην Β Προπαιδευτική Παθολογική κλινική του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ.
- τον καθηγητή Δερβενούλα Ιωάννη , υπεύθυνο της Αιματολογικής Μονάδας του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ και πρωτεργάτη της δημιουργίας Μονάδος Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων στο ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ κατά την διάρκεια της εξειδίκευσης μου στην Αιματολογία. Η μετάδοση της γνώσης και εμπειρίας του αποτέλεσε κομβικό σημείο για την διαμόρφωση της ιατρικής και όχι μόνο προσωπικότητας μου.
- τον επίκουρο καθηγητή Τσιριγώτη Παναγιώτη που ελπίζω να μου επιτρέψει να τον χαρακτηρίσω μέντορα και διαμορφωτή της ιατρικής μου σκέψης και πρακτικής.
- την αναπληρώτρια καθηγήτρια Δημοπούλου Ιωάννα για την αμέριστη βοήθεια σε κάθε στάδιο εκπόνησης της διατριβής.
- τον διευθυντή του βιοχημικού τμήματος του Νοσοκομείου Παιδων 'Η Αγία Σοφία' Ιωάννη Παπασωτηρίου για την συμβολή του στην ολοκλήρωση του εργαστηριακού τμήματος της διατριβής.
- στην οικογένεια μου για την ανοχή της στις ώρες απουσίας μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΡΙΣΜΟΙ.....	10
2. SIRS/ΣΗΨΗ.....	13
2.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	13
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	16
2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	17
3. ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΕ ΕΛΑΦΟΣ SIRS/ΣΗΨΗΣ.....	21
3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	21
3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	22
3.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ.....	25
4. ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ.....	27

ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ

4.1 Ιντερλευκίνη 6.....	27
4.2 Ιντερλευκίνη 8.....	33
4.3 Ιντερλευκίνη 2.....	34
4.4 Ιντερλευκίνη 1β.....	36
4.5 Ιντερφερόνη γ.....	37
4.6 TNFα.....	41
4.7 suPAR.....	45

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ

5.1 Ιντερλευκίνη 10.....	48
--------------------------	----

ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΗΣΗΣ

6.1 ICAM – VCAM.....	51
----------------------	----

7. ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	55
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ.....	59
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
 7. ΣΚΟΠΟΣ.....	 66
 8. ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	 67
 9.ΜΕΘΟΔΟΣ.....	 67
 10.1 ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ.....	 70
10.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	73
 11.1 ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΣΗ.....	 77
11.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	79
11.3 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ.....	79
11.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΣΥΜΠΑΡΑΜΑΡΤΟΥΝΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	80
11.5 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	81
11.6 ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΜΕΘ ΣΤΙΣ 28 ΗΜΕΡΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	81
11.7 ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ:ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ.....	83
11.8 ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ.....	84
 12.ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ..	 84
 ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	 86
 ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	 89

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΟΡΙΣΜΟΙ

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome): Το εν λόγω σύνδρομο διαγιγνώσκεται όταν εκπληρούνται τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω 4 κριτήρια:

1. Θερμοκρασία σώματος $< 36^{\circ}\text{C}$ ή $> 38^{\circ}\text{C}$
2. Ταχυκαρδία (σφυγμοί $> 90/\text{λεπτό}$)
3. Ταχύπνοια (αναπνοές $> 20/\text{λεπτό}$ ή μερική πίεση CO_2 στο αρτηριακό αίμα $< 32 \text{ mmHg}$)
4. Λευκά αιμοσφαίρια στο περιφερικό αίμα $< 4.000/\text{ml}$ ή $> 12.000/\text{ml}$ ¹

ΣΗΨΗ: Ορίζουμε την παρουσία του συνδρόμου **SIRS** σε ασθενή με αποδεδειγμένη ή πιθανή λοίμωξη.¹

ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ/ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΟΚ: Ορίζουμε την παρουσία σήψης με συνοδό βλάβη οργάνων ή συστημάτων όπως οι νεφροί, το ήπαρ, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες ή το καρδιαγγειακό σύστημα με την εμφάνιση των αναλόγων σημείων, συμπτωμάτων και εργαστηριακών ευρημάτων (ολιγουρία, υπόταση, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, υποξαιμία, διαταραχές πήκτικότητας

MODS(Multiple Organ Dysfunction Syndrome): Η παρουσία δυσλειτουργίας ενός ή περισσότερων οργάνων/συστημάτων σε βαρέως πάσχοντα ασθενή, η ομοιόσταση του οποίου δεν μπορεί να διατηρηθεί χωρίς παρέμβαση.

CARS (Compensatory anti-inflammatory response syndrome) : Σύνδρομο αντιδραστικής ανοσοανεπάρκειας.

ARDS : Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ: Ορίζεται η τιμή των αιμοπεταλίων $< 150.000 /\text{ml}$

INTEΡΦΕΡΟΝΗ γ ($\text{IFN}\gamma$): Οι Ιντερφερόνες χωρίζονται σε 2 τύπους I,II αναλόγως της δομικής τους σύνθεσης και της ειδικότητας του υποδοχέα τους. Η $\text{IFN}\gamma$ ανήκει στον τύπο II και εκκρίνεται από τα CD4^+ T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 1, CD8^+ T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικούς φονείς(NK cells), αλλά και από B-λεμφοκύτταρα, αντιγόνο-παρουσιαστικά

κύτταρα(μονοκύτταρα,μακροφάγα,δενδριτικά).Η παραγωγή της ευοδώνεται από κυτταροκίνες όπως η Ιντερλευκίνη 12 και 18 ενώ αναστέλεται από την Ιντερλευκίνη 4 και 10 , τον TGF- β (transforming growth factor β) και τα γλυκοκορτικοειδή.Κατέχει σημαντική θέση τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στα παθογόνα.²

TNF α : Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων η αλλιώς γνωστός ως καχεκτίνη (cachectin) παράγεται κυρίως από μακροφάγα σε απάντηση σε αντιγόνα όπως βακτήρια,ιοί,παράσιτα καθώς και σε άλλες κυτταροκίνες.Δύναται να προκαλέσει υπερπλασία(ινοβλάστες), διαφοροποίηση(μυελικά κύτταρα) και ενεργοποίηση(ουδετερόφιλα).Συμμετέχει στην ρύθμιση πλήθους διεργασιών όπως απόπτωση,φλεγμονή/σήψη,αιμοποίηση,αναπαραγωγή ιών και ανοσολογική τροποποίηση.³

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 1 β (IL-1 β):Η Ιντερλευκίνη 1 β όπως και η Ιντερλευκίνη 18 αποτελούν σημαντικούς προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που από την μια ενεργοποιούν μονοκύτταρα,μακροφάγα και ουδετερόφιλα και από την άλλη επάγουν την κυτταρική απόκριση τύπου Th1,Th17 συμβάλλοντας έτσι στην καταπολέμηση τόσο βακτηρίων και μυκήτων όσο και την λύση κυττάρων μολυσμένων από ιούς.Μαζί με τον TNF α είναι κυρίως υπεύθυνη για την αντίδραση οξείας φάσης που χαρακτηρίζεται από πυρετό,ανορεξία,υπνηλία και σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσεως.⁴

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 8(IL-8) :Η Ιντερλευκίνη 8 παράγεται από διάφορα κύτταρα και ιστούς και σε αντίθεση με τις υπόλοιπες κυτταροκίνες έχει ως καθαρό στόχο τα ουδετερόφιλα διαδραματίζοντας έτσι κυρίαρχο ρόλο στην φλεγμονώδη διαδικασία από την επιστράτευση και μετακίνηση ουδετεροφίλων στους ιστούς.⁵

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 10(IL-10): Η Ιντερλευκίνη 10 παράγεται από μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα καθώς και από υποπληθυσμούς CD4+ και CD8+ λεμφοκυττάρων και η κύρια δράση της είναι αντι-φλεγμονώδης.Εμποδίζει την έκφραση του μορίου B7-1/B7-2 στα μονοκύτταρα και μακροφάγα και αναστέλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNF α ,IFN γ ,IL-18,IL-1 β καθώς και δρα άμεσα στα CD4+ T λεμφοκύτταρα εμποδίζοντας την διαφοροποίηση τους και έτσι δρα ρυθμιστικά στην υπερβολική Th1,Th2 αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος σε παθογόνα.⁶

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 6(IL-6): Η Ιντερλευκίνη 6 που αρχικά θεωρείτο παράγοντας διαφοροποίησης των B-λεμφοκυττάρων σε κύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνη,σήμερα γνωρίζουμε ότι έχει πλειοτροπική δράση.Παράγεται από πλειάδα κυττάρων(B-T λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες,κερατινοκύτταρα,ενδοθηλιακά κύτταρα,μεγαγαγγειακά κύτταρα) και συμμετέχει σε αρκετές διεργασίες(σύνδρομο οξείας φάσης,αγγειογένεση,ανοσολογικές αντιδράσεις,αναιμία

χρονίας νόσου, μεταβολισμός λιπιδίων και στον καρκίνο.)⁷

INTEΡΛΕΥΚΙΝΗ 2(IL-2): Η Ιντερλευκίνη 2 επίσης εμφανίζει ένα εντυπωσιακό φάσμα δράσεων αναλόγως του βιολογικού υπόβαθρου που δρα. Συμμετέχει στην κλωνική ανάπτυξη T-λεμφοκυττάρων μετά από επαφή με αντιγόνο καθώς και μετατροπή αθών (naïve) T-κυττάρων σε κύτταρα μνήμης καθώς και στην επέκτασή τους ειδικά μετά από δεύτερη επαφή με αντιγόνο. Από την άλλη συμμετέχει στον θάνατο λόγω ενεργοποίησης T-κυτταρικών κλώνων βοηθώντας στην ρύθμιση της έκτασης της ανοσιακής απάντησης. Εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις επίσης δράσεις και παίζει ρόλο στην ομοίωση των T-ρυθμιστικών (T-reg) λεμφοκυττάρων, ιδιαίτερα σημαντικών για την ανοσολογική ανοχή έναντι των ιστών του οργανισμού.⁸

ICAM-1(Intercellular adhesion molecule): Το ICAM-1 επίσης γνωστό ως CD54, ανήκει στην υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών και διαδραματίζει κύριο ρόλο στην μετανάστευση λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα, μακροφάγα) μέσω του ενδοθηλίου κυρίως με τις συνδέσεις με τους συνυποδοχείς του στα λευκοκύτταρα LFA1 και MAC1. Σε συνθήκες οξείας ή χρόνιας φλεγμονής τα επίπεδα του ICAM1 που εκράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνονται ιδιαίτερα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επίσης τελευταία εμφανίζει η συσχέτιση του ρόλου σε προθρομβωτικές καταστάσεις και η αλληλεπίδραση του με το σύστημα πήξης.⁹

VCAM-1(Vascular cell adhesion molecule): Το VCAM-1 γνωστό και ως CD106 αντιστοιχώς με το ICAM-1 συμμετέχει στην αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων-ενδοθηλίου μέσω του μορίου VLA4 (Very Late Antigen). Τα επίπεδα του στο ενδοθήλιο αυξάνονται κυρίως από την επίδραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF α , IL1 β) διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου οξείας φάσεως. Επίσης ρόλο παίζει στην αθηροσκλήρωση καθώς και στη μετανάστευση κυττάρων μελανώματος.

suPAR(Soluble urokinase plasminogen activator receptor): Είναι η διαλυτή μορφή του τύπου ουροκινάσης υποδοχέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου που συμμετέχει στην οδό ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, στην φλεγμονή καθώς και στην προσκόληση και μετανάστευση κυρίων μονοκυττάρων στους ιστούς. Τελευταία έχει συγκεντρώσει εντόνως το ενδιαφέρον σε διάφορες μελέτες ως biomarker σε σηπτικούς ασθενείς.¹⁰

2.SIRS/ΣΗΨΗ

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η λέξη 'σήψη' είναι προφανώς Ελληνικής προέλευσης και προέρχεται από το ρήμα 'σήπω' με κύρια ερμηνεία την αποσύνθεση οργανικής ύλης. Η πρώτη χρήση της σε κείμενο λογοτεχνίας ανευρίσκεται στην Ιλιάδα του Ομήρου, όταν ο βασιλιάς της Τροίας Πρίαμος με οδηγό τον Ερμή οδηγείται στο στρατόπεδο των Ελλήνων για να αιτηθεί την παράδοση του πτώματος του γιου του Έκτορα. Επίσης παραπομπές υπάρχουν σε κείμενα του Αριστοτέλη. Όσον αφορά την Ιατρική βιβλιογραφία ο Ιπποκράτης είναι ο πρώτος που την χρησιμοποιεί στο βιβλίο 'Επιδημίες' με την χρήση του όρου να αναφέρεται στην προέλευση ασθενειών με προέλευση το έντερο. Η χρήση του ιατρικού αυτού όρου ξεχάστηκε μέχρι την Αναγέννηση κυρίως γιατί στον Μεσαίωνα παραμερίστηκε ένα μεγάλο μέρος της κλασικής ιατρικής βιβλιογραφίας. Βρίσκουμε ξανά βιβλιογραφική αναφορά του όρου από τον Matthaenus Silvaticus (1280-1342) από την διάσημη σχολή του Σαλέρνο ο οποίος έγραψε μια διάσημη ιατρική εγκυκλοπαίδεια και ο οποίος ξαναεπισκέφτηκε τον όρο με σαφείς αναφορές στους Αρχαίους Έλληνες. Από εκεί και έπειτα αναπτύχθηκε ένα κύμα μετάφρασης των κλασικών ελληνικών κειμένων κυρίως από Άραβες μελετητές με αποτέλεσμα την κυριαρχία του όρου σε μεταγενέστερα έργα και την εμφάνιση του όρου σε Γαλλικά και Γερμανικά ιατρικά λεξικά.^{11,13,15}



Ο Πρίαμος με το πτώμα του Έκτορα σε προχωρημένη σήψη μετά από 12 ημέρες.

Το 1750 ο Sir John Pringle ο πατέρας της στρατιωτικής ιατρικής χρησιμοποιεί τον όρο στο έργο του με τίτλο 'Πειράματα σχετικά με σηπτικές και αντισηπτικές ουσίες' ενώ σταδιακά εμφανίζονται τα πρώτα εργαστηριακά ευρήματα και 'κλινικές μελέτες' σχετικά με την σήψη.

Ο Ignaz Semmelweis (1818-1865) μαιευτήρας στο νοσοκομείο της Βιέννης παρατήρησε

ότι το ποσοστό γυναικών με επιλόχειο πυρετό, ήταν πολύ μεγαλύτερο στις γυναίκες που γεννούσαν στο νοσοκομείο σε σχέση με αυτές που γεννούσαν στο σπίτι. Παρατήρησε επίσης ότι οι φοιτητές της Ιατρικής συχνά εξέταζαν τις γυναίκες αμέσως μετά το μάθημα ανατομίας. Προτείνοντας το πλύσιμο των χεριών με ένα χλωριούχο διάλυμα μείωσε το ποσοστό θνητότητας από 18% σε 2,5%. Ο Semmelweis συμπέρανε ότι ο επιλόχειος πυρετός μάλλον οφειλόταν σε 'αποσυντιθεμένη οργανική ύλη που εισχωρούσε στο αίμα'. Η θεωρία του συνάντησε ισχυρές αντιδράσεις από τους συναδέλφους του, με αποτέλεσμα τον νευρικό κλονισμό και την εισαγωγή του σε ψυχιατρική κλινική, όπου από τραγική ειρωνεία απεβίωσε από σήψη μετά από τραυματισμό.



Αριστερά προς δεξιά: Semmelweis, Pasteur, Lister, Lennhartz, Asbough

Ο Γάλλος χημικός Louis Pasteur (1822-1895) ανακάλυψε ότι υπεύθυνα για την αποσύνθεση είναι μικροσκοπικοί οργανισμοί που ονόμασε βακτήρια ή μικρόβια και τα οποία υπέθεσε ότι μπορούσαν να προκαλέσουν ασθένεια. Στο έργο των Pasteur και Semmelweis στηρίχθηκε ο Joseph Lister (1827-1912) στο χειρουργικό τμήμα του νοσοκομείου της Γλασκώβης, ο οποίος συσχέτισε τα ευρήματα του Pasteur και τις παρατηρήσεις του Semmelweis στην προσπάθεια του να μειώσει το ποσοστό θνητότητας σε ασθενείς μετά από ακρωτηριασμό που έφτανε τότε στο 50%, εισάγοντας την αντισηπτική μέθοδο με καρβολικό οξύ, και αυτή την φορά κατορθώνοντας να πείσει τους συναδέλφους του.^{12,14}

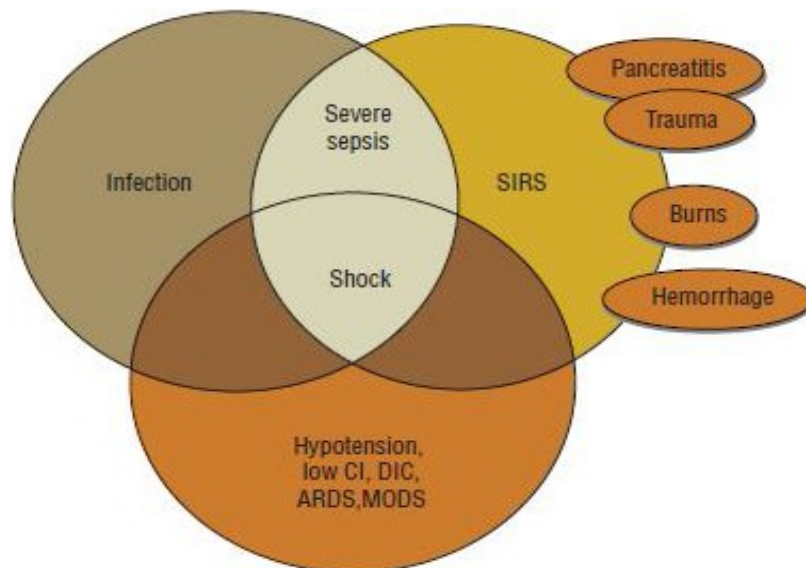
Ο Γερμανός ιατρός Lennhartz H, ξεκίνησε πρώτος την διαδικασία αλλαγής στην κατανόηση του όρου σήψη, από μια διαδικασία αποσύνθεσης στην μοντέρνα άποψη της βακτηριακής ασθένειας. Ήταν ωστόσο ο μαθητής του Hugo Schottmüller ο οποίος το 1914 πρόσφερε μία νέα ερμηνεία του όρου σήψη: Σήψη προκαλείται όταν περιοδικά ή συστηματικά παθογόνα βακτήρια εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος με τρόπο που προκαλούν αντικειμενικά ή υποκειμενικά συμπτώματα.

Βρισκόμαστε ακόμη στην εποχή πριν την χρήση των αντιβιοτικών και παρόλη την υιοθέτηση μέτρων αντισηψίας η θνητότητα από σήψη παραμένει πολύ υψηλή. Η εισαγωγή στην 'εποχή των αντιβιοτικών' συχνά συναρτάται με τα ονόματα του Paul Ehrlich και του Alexander Fleming. Ο πρώτος με την κυκλοφορία του Salvarsan για την καταπολέμηση της σύφιλης (1910) και ο δεύτερος με την ανακάλυψη της πενικιλίνης το 1928, η οποία όμως χρειάστηκε 17 ολόκληρα χρόνια για την μαζική παραγωγή και χρησιμοποίηση.

Μετά τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο αρχίζει η έκρηξη των εργαστηριακών και κλινικών δεδομένων για την κατανόηση και αντιμετώπιση της σήψης. Το 1967 ο Asbough και οι συνεργάτες του παρατήρησαν μια σοβαρή πνευμονική επιπλοκή σε ασθενείς νοσηλεύμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας που αφορούσε σε εκδήλωση δύσπνοιας, μείωση της δυνατότητας διάτασης των πνευμόνων και μαζικών κυψελιδικών διηθήματων. Εισηγάγαν τον όρο Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων (ARDS) και παρατήρησαν την συχνότητα του ιδιαίτερα σε σηπτικούς ασθενείς και υπέθεσαν ότι στην ανάπτυξη του συνέβαλλαν ουσίες που παράγονταν κατά την φλεγμονώδη διαδικασία.

Περίπου την ίδια χρονική περίοδο διαλυτοί παράγοντες που παράγονταν από τα ουδετερόφιλα στην περιτοναϊκή κοιλότητα κουνελιών με βιολογικές ιδιότητες την επαγωγή πυρετού, την αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, τον κυτταρικό θάνατο και την μετάναστευση φλεγμονωδών κυττάρων άρχισαν να αναγνωρίζονται την δεκαετία του 1970. Ο όρος κυτοκίνες ή κυτταροκίνες ή χυμοκίνες αναδύθηκε στο προσκήνιο, που στην εποχή αυτή θεωρούνταν οι 'ορμόνες' του ανοσοποιητικού συστήματος. Πρώιμα στην δεκαετία του 1980 έχουμε την μοριακή κλωνοποίηση των πρώτων κυτοκινών (IFN α , IL-1, IL-2 and TNF α) που συνέπεσε με την ανακάλυψη του HIV-1 ως αιτίου του Συνδρόμου Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Έκτοτε η πρόοδος στην ανακάλυψη και κατανόηση του ρόλου του ανοσοποιητικού συστήματος και των κυτοκινών υπήρξε γοργή. Ταυτόχρονα η ανακάλυψη νέων βιοδεικτών όπως των πρωτεϊνών οξείας φάσης καθώς και η αναγνώριση της συμμετοχής του συστήματος πήξης στην παθοφυσιολογία και στις επιπλοκές του συνδρόμου υπήρξε καθοριστική.

Η εισαγωγή του ορισμού Συνδρόμου Γενικευμένης Φλεγμονώδους Αντίδρασης (SIRS) την δεκαετία του 1990 καθώς και η αυστηρή οριοθέτηση των κριτηρίων διάγνωσης των μορφών σήψης αναλόγως της βαρύτητός τους (σήψη, βαρεία σήψη, σηπτικό σοκ) διευκόλυνε και την δημιουργία προγνωστικών μοντέλων χρησιμοποιώντας εργαστηριακούς και κλινικούς δείκτες όπως Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) score, the Mortality Probability Model (MPM), the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) και το Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).¹⁶



2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση των περιπτώσεων SIRS και σήψης αφορά το 2% περίπου των νοσηλεύομενων ασθενών και το 75% των ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας, με ποσοστό θνητότητας περίπου 30-50%. Από μια εργασία των Angus et al, διαπιστώθηκε ότι στις ΗΠΑ το έτος 1995 η επίπτωση των περιστατικών SIRS/σήψης ήταν 751000 ασθενείς από τους οποίους 215000 κατέληξαν. Το μέσο κόστος νοσηλείας κατά ασθενή ήταν \$22100 με το συνολικό κόστος να εκτινάσσεται στα \$16.7 δις.¹⁶⁻¹⁹

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη SIRS/σήψης είναι η βακτηριαιμία, η προχωρημένη ηλικία (>65 ετών), οι διαταραχές του ανοσοποιητικού λόγω συμπαρμαρτούντων νοσημάτων, η εξωνοσοκομεική πνευμονία, καθώς και χειρουργεία στην κοιλιά. Τα συχνότερα παθογόνα που απομονώνονται είναι το *E. Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter Spp*, *Staph Aureus*, *Enterococcus Spp* και *Candida Spp*.

Οι συχνότερες λοιμώξεις που διαπιστώνονται είναι κατά φθίνουσα σειρά :

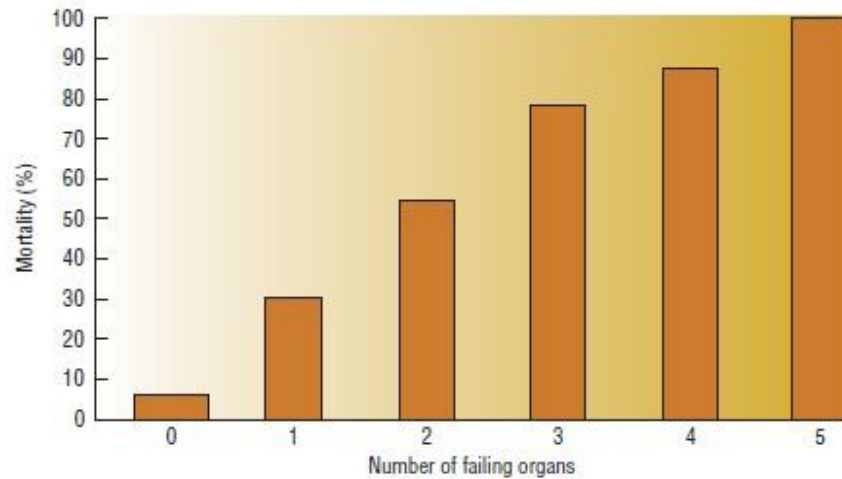
Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (36%)

Πρωτοπαθής βακτηριαιμία (20%)

Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (20%)

Λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού (13%)

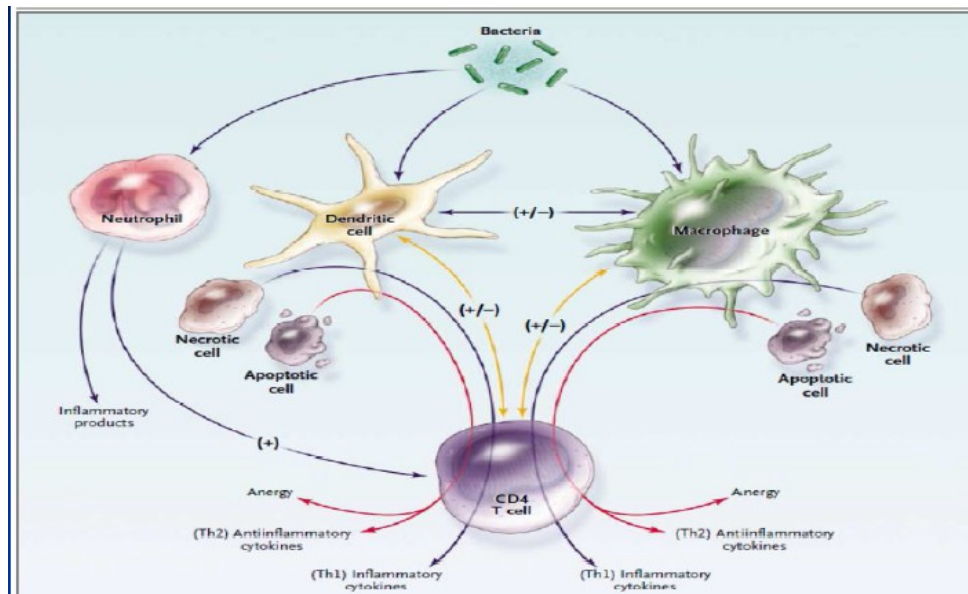
Λοιμώξεις δέρματος, μαλακών μορίων (7%)



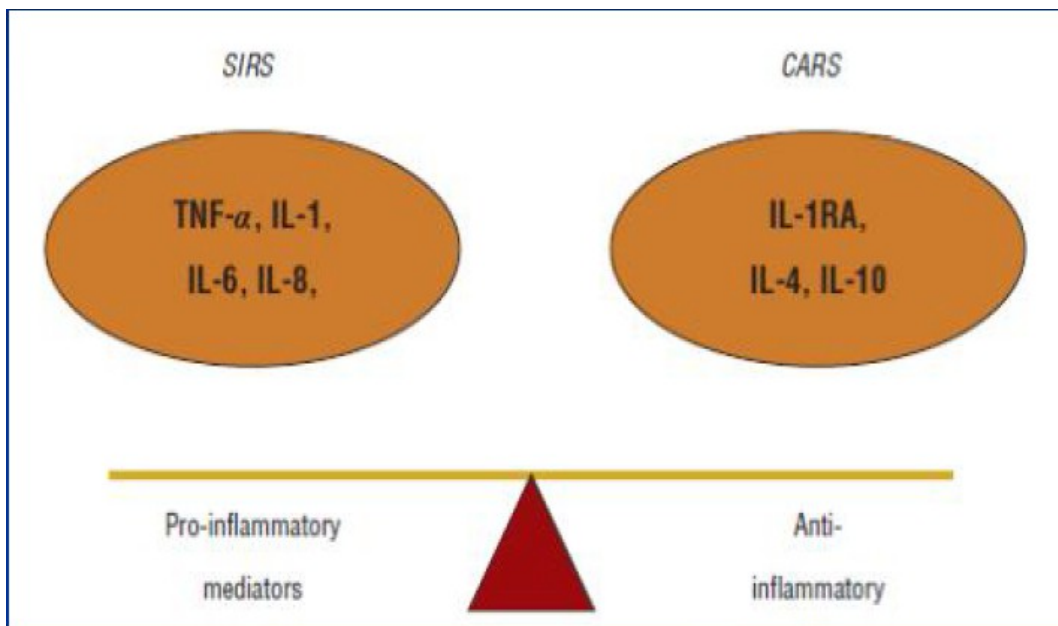
Η θνητότητα αυξάνεται δραματικά με την εγκατάσταση MODS αναλόγως και με τον αριθμό των οργάνων/συστημάτων που ανεπαρκούν.

2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αλυσίδα των γεγονότων που οδηγεί στην εκδήλωση των παθολογικών επιπλοκών της σήψης, αρχίζει με την είσοδο στον οργανισμό παθογόνων που διαθέτουν ειδικές μοριακές δομές που σχετίζονται με το παθογόνο και ονομάζονται PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns). Παραδείγματα αποτελούν οι λιποσακχαρίτες της εξωτερικής μεμβράνης των gram – βακτηρίων (LPS), το λιποτειχοϊκό οξύ του κυτταρικού τοιχώματος των gram + βακτηρίων (LTA), οι B-D γλυκάνες της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων καθώς και δομές βακτηριακού DNA. Οι δομές αυτές αναγνωρίζονται από υποδοχείς κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (μακροφάγα/μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα) που ονομάζονται PRRs (Pattern Recognizing Receptors) όπως οι TLRs και TREMs.



Το επόμενο στάδιο αποτελεί η παραγωγή του καταράκτη των προφλεγμονωδών κυτοκινών αναλόγως του είδους του παθογόνου και της εστίας εισβολής. (IFN γ , TNF α , IL1, IL8, IL6, IL2, MCP). Η κυτοκίνες αυτές προάγουν την χημειοταξία και διαφοροποίηση κοκκιοκυττάρων και λεμφοκυττάρων, επαγωγή φαγοκυττάρωσης, εξωκύτταρωση κυτταροτοξικών ουσιών, αύξηση διαπερατότητας τριχοειδών, αύξηση μορίων προσκόλλησης, κινητοποίηση του συστήματος πήξης με αποτέλεσμα την εκδήλωση του ολοκληρωμένου συνδρόμου SIRS τόσο με τοπικές συνέπειες λόγω της ιστικής βλάβης από την ανάπτυξη της φλεγμονώδους αντίδρασης όσο και σε συστηματικές επιπλοκές ειδικά αν η αρχική απάντηση είναι μεγάλη σε μέγεθος. Ο πυρετός, η υπερδυναμική κυκλοφορία στα πρώτα στάδια, η αντοχή στην ινσουλίνη, η αύξηση της διαπερότητας των τριχοειδών σαν γενικευμένο φαινόμενο, η υπεραιευαισθησία και μετανάστευση των ουδετεροφίλων και η αναπνευστική έκρηξη αποτελούν μέρος των βιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στις σοβαρότερες επιπλοκές του συνδρόμου SIRS/σήψης με εγκατάσταση σοβαρής σήψης/σηπτικού σοκ, ARDS και στο τέλος MODS.



Ο οργανισμός ασφαλώς διαθέτει μηχανισμούς αντιρόπησης και ομοιόστασης στην προσπάθεια να περιορίσει την αρχική έκρηξη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Κατά την διάρκεια εκδήλωσης της φλεγμονώδους αντίδρασης παράγονται από λευκοκύτταρα αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες με κυριότερους εκπροσώπους την IL10, IL4, IL-1RA οι οποίες μέσω μηχανισμών απόπτωσης, μείωσης παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, μείωση χημειοταξίας και απελευθέρωσης κοκκίων ουδετεροφίλων επιχειρούν να φέρουν ομοιόσταση. Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις αναλόγως με το είδος επικράτησης είτε των προφλεγμονωδών είτε των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών εκδηλώνονται αντίστοιχα τα σύνδρομα SIRS-CARS με κατάληξη στην πρώτη περίπτωση ανεξέλεγκτη ιστική βλάβη παρόλο που πολλές φορές το παθογόνο έχει απομακρυνθεί, ενώ στην δεύτερη περίπτωση ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού μηχανισμού να ελέγξει την λοίμωξη και επομένως ανεξέλεγκτη ανάπτυξη του φορτίου του λοιμώδους παράγοντα.

Η κατανόηση αυτής της ιδιόμορφης 'ισορροπίας' οδήγησε και σε προσπάθειες θεραπευτικής εκμετάλλευσης στο κλινικό επίπεδο είτε με την προσπάθεια καταστολής της φλεγμονώδους υπεραντίδρασης (TNF inhibitors, IL2RA) είτε με προσπάθεια ανοσιακού ερεθισμού (GCSF) χωρίς ωστόσο ενθαρυντικά αποτελέσματα.²⁰⁻³²

Leukocytes	Reduced	Increased	Unchanged
Lymphocytes	Proliferation to mitogens Cytokine production	Apoptosis	
Monocytes	Surface expression of: HLA-DR TNF R p75 CD14 Transferrin receptor (CD71) Co-activation marker (CD86) GM-CSF CX3CR	Surface expression of: Fcγ R1 (CD64) TNF R p55 CD40; CD48; CD80 Fcα R1 (CD89) TLR4 TREM-1 Tissue factor	Surface expression of: CSa R Cytokine response to whole bacteria
Neutrophils	IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNF production in response to LPS Surface expression of: TLR2 TNF & IL-1 receptors CXCR2 Apoptosis Response to chemoattractant Phagocytosis Cathepsin D release Intracellular microbicidal activity Reactive oxygen secretion IL-1β, IL-1Ra production in response to LPS	Surface expression of: Fcγ R1 (CD64) βMLP-Receptor CD66b IL-10R1 PEBF production Expression of cytosolic phospholipase A2 Elastase release	Surface expression of: CD11b, CD11c CXCR1 IL-1Ra production in response to <i>S. aureus</i>

Κύριες επιδράσεις σε κύτταρα του ανοσιακού μηχανισμού κατά την εκδήλωση συνδρόμου CARS

Year	No. of Patients	Outcome
1995	26	Reduction in surrogate activation markers ³⁴
1994	99	Dose-related reduction in APACHE score ³⁵
1997	696	No improvement in survival ³⁶
1994	893	No reduction in 28-day mortality ³⁷

Κλινικές μελέτες με IL2RA

Year	No. of Patients	Inhibitor	Outcome
1995	42	Humanized antibody	Safety study. Treatment resulted in a reduction in circulating cytokines ²⁰
1993	80	Murine antibody	Safety study. Increased IL-6 predicted mortality ²¹
2006	81	Sheep antibody	No reduction in 28-day mortality, decreased circulating TNF and IL-6 ²²
1998	92	Chimeric antibody	No reduction in mortality or circulating cytokines ²³
1996	122	Antibody fragment	No improvement in survival, but patients with high baseline IL-6 levels appeared to benefit ²⁴
1996	141	p75-soluble receptor	Higher mortality with highest dose of receptor ²⁵
1997	498	p55-soluble receptor	Trend towards reduced mortality, but not significant ²⁶
1996	564	Monoclonal antibody	More rapid reversal of shock, but no significant improvement in 28-day mortality ²⁷
2001	944	Antibody fragment	Patients stratified by plasma IL-6 levels, no improvement in survival ²⁸
1995	994	Monoclonal antibody	Significant reduction in mortality at day 3 but not day 28 ²⁹
2001	1342	p55-soluble receptor	No improvement in survival or the incidence of organ dysfunction ³⁰
1998	1879	Monoclonal antibody	No improvement in survival ³¹
2004	2634	F(ab') ₂ monoclonal antibody	Patients stratified by IL-6 levels, TNF inhibition resulted in improved survival ³²

Κλινικές μελέτες με αντι-TNF

3. ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΕ ΕΛΑΦΟΣ SIRS/ΣΗΨΗΣ

3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Διάφορες μελέτες προσδιορίζουν το ποσοστό εμφάνισης θρομβοπενίας (PLT <100.000-150.000) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στο περιβάλλον της ΜΕΘ ανάμεσα σε 35-60%. Κατά την εισαγωγή αυτό το ποσοστό κυμαίνεται από 20-30%. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εγχειρήσεις κυρίως καρδιαγγειακές φαίνεται ότι εμφανίζουν ακόμη περισσότερο αυξημένο ποσοστό εμφάνισης θρομβοπενίας. Το ποσοστό της βαρειάς θρομβοπενίας (PLT<50000) εμφανίζεται χαμηλότερο με διακύμανση 5-27%.³³⁻³⁶

Number of patients	Platelet count <150 x 10 ⁹ /L	Platelet count <50 x 10 ⁹ /L	Year of study publication
807	22% (12% <100 x10 ⁹ /L)	-	1986
162	35.8%	10%	1993
329	41.3% (27% on admission)	11%	2000
243	66.7% (40.3% on admission)	5%	2002
362	18.8%	-	2002
1,449	30% (on admission)	-	2002
261	46.4% (23.7% on admission)	5% (2.3% on admission)	2005
822	25% (on admission)	5% (on admission)	2007
147	35% <100 x10 ⁹ /L	17%	1999
885	Only non survivors (13.3%) showed a mean platelet count nadir <100 x 10 ⁹ /L.		2000
63	41% <100 x10 ⁹ /L	-	1997
329	21.3% (9.1% <100 x10 ⁹ /L until at least 7 days post surgery)	-	2008
155	43.2%	18%	2010
69	55%	27%	2007
235	38% <100 x10 ⁹ /L	-	1996

Αρκετοί ασθενείς στη ΜΕΘ εμφανίζουν προοδευτική μείωση των αιμοπεταλίων μετά την εισαγωγή. Σε μια προοπτική μελέτη 581 ασθενών σε ΜΕΘ οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μείζονα καρδιαγγειακή εγχείρηση εμφάνισαν θρομβοπενία/σοβαρή θρομβοπενία μέσα στις πρώτες 10 ημέρες με το ναδίρ των αιμοπεταλίων να εμφανίζεται την ημέρα 1-4. Στην μελέτη του Nijten et al³⁸ που συμπεριέλαβε πολυτραυματίες καθώς και ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο στην κοιλιά το ναδίρ των αιμοπεταλίων εμφανίστηκε την ημέρα 1-2 ενώ στην μελέτη του Akca et al³⁷ που συμπεριέλαβε 1449 ασθενείς με SIRS/σήψη το ναδίρ των αιμοπεταλίων εμφανιζόταν κατά μέσο όρο την ημέρα 4.

Τέσσερεις τουλάχιστον μελέτες³⁷⁻⁴⁰ απέδειξαν την προγνωστική σημασία όσον αφορά την παρατεταμένη νοσηλεία στην ΜΕΘ αλλά και την θνησιμότητα, τόσο της θρομβοπενίας που εμφανίζεται μέχρι την ημέρα 4 αλλά και κυρίως της θρομβοπενίας που εμμένει χωρίς ιδιαίτερη σχετική αύξηση των αιμοπεταλίων μέχρι την ημέρα 14. Η θνησιμότητα ήταν περίπου 33% σε αυτούς που εκδηλώνουν θρομβοπενία μέχρι την ημέρα 4, με το ποσοστό να αυξάνεται στο 66% στους ασθενείς με επιμένουσα θρομβοπενία την ημέρα 14.

Αν και το απόλυτο ναδίρ στις τιμές των αιμοπεταλίων αποτελεί παράγοντα κινδύνου, η εκτίμηση του μόνο ως αριθμού αποτελεί απλούστευση χωρίς να λαμβάνουμε υπόψη ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων αποτελεί δυναμική κατάσταση με την παραγωγή σε φυσιολογικές συνθήκες περίπου 100-150 δις αιμοπεταλίων καθημερινά το καθένα εκ των οποίων έχει μέσο όρο επιβίωσης 7-10 ημέρες.

3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της ανάπτυξης θρομβοπενίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι πολυπαραγοντική αντανακλώντας την διαφορετικότητα της παθολογίας που οδηγεί σε SIRS/σήψη. Οφείλουμε βέβαια να τονίσουμε ότι σε ένα μεγάλο κομμάτι των ασθενών προφανής αιτιολογία δεν μπορεί να αναδειχθεί. Συνοπτικά όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα 6 κύριοι μηχανισμοί οδηγούν σε ανάπτυξη θρομβοπενίας στον πληθυσμό των ασθενών αυτών.^{41,42}

Pseudo-thrombocytopenia	Clotting in the blood sample EDTA-induced <i>ex vivo</i> platelet clumping Platelet satellitism/rosetting with leukocytes GPIIb/IIIa inhibitor induced pseudothrombocytopenia Macrothrombocytes (rare, patients with hereditary giant platelet disorders)
Hemodilution	Infusion of fluids Transfusion of red blood cell concentrates and plasma
Increased platelet consumption	Major bleeding Sepsis, septic shock (bacteremia, fungemia) Malaria (in endemic regions) Acute disseminated intravascular coagulopathy (trauma, burns, shock, infection, promyelocytic leukemia, obstetrical complications [HELLP syndrome, eclampsia, amniotic fluid embolism]) Chronic disseminated intravascular coagulopathy (malignancy, large aortic aneurysm, large hemangioma) Hyperfibrinolysis (liver cirrhosis, metastatic prostate/ovarian cancer) Hemophagocytosis Thrombotic microvascular disorders (thrombotic thrombocytopenic purpura; hemolytic uremic syndrome) Extracorporeal circulation with large surface exposure (hemofiltration, extracorporeal lung assist) Intravascular devices (intra-aortic balloon pump, cardiac assist devices) Severe pulmonary embolism/severe thrombosis
Increased platelet destruction	Severe infections (sepsis, hemorrhagic fever [Dengue virus], cross-reacting antibodies) Heparin-induced thrombocytopenia Auto-immune thrombocytopenia (platelet autoantibodies) Passive and active posttransfusion purpura (platelet alloantibodies) Drug-dependent thrombocytopenia
Decreased platelet production	Toxic effects on bone marrow (drugs, intoxications) Severe infection (bacterial toxins) Myelodysplasia and leukemia Cancer bone marrow infiltration Chronic liver disease Chronic alcohol abuse with folate deficiency Radiation Delayed engraftment after stem cells transplantation
Increased platelet sequestration	Hypersplenism Hypothermia

1. Αιμοαραίωση λόγω μαζικών μεταγγίσεων ή χορήγησης υγρών

2. Αυξημένη καταστροφή αιμοπεταλίων

Οφείλεται κυρίως σε ανοσολογικής αρχής καταστροφή των αιμοπεταλίων (ανάπτυξη

αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων) είτε στο έδαφος αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας,μετα-μεταγγισιακής πορφύρας,στο σύνδρομο HIT(Heparin Induced Thrombocytopenia),και σε χρήση φαρμάκων

Medication†	Drug Class
Gold salts	Antirheumatic
Abciximab	Anti-GPIIb/IIIa Fab fragment
Cimetidine	H2-receptor blocker
Rifampin	Antimicrobial
Quinidine	Cinchona alkaloid
Para-aminosalicylic acid	Antimicrobial
Carbamazepine	Anticonvulsant
Acyclovir	Antiviral
Phenytoin	Anticonvulsant
Valproate	Anticonvulsant
Quinine	Cinchona alkaloid
Prednisone	Corticosteroid
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Antimicrobial
Cephalosporins	Antimicrobial
Eptifibatide	GPIIb/IIIa inhibitor
Interferon	Antiviral
Hydrochlorothiazide	Antihypertensive
Lotrafiban	GPIIb/IIIa inhibitor
Procainamide	Antiarrhythmic
Sulfasalazine	Anti-inflammatory
Suramin	Growth factor receptor blocker

Κύριες δραστικές ουσίες που ενέχονται στην ανάπτυξη θρομβοπενίας.

3.Αυξημένη κατανάλωση αιμοπεταλίων

Κύριες αιτίες ειδικά στο πλαίσιο SIRS/σήψης αποτελεί η ΔΕΠ(Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη) με συχνή εμφάνιση στη σοβαρή σήψη/σηπτικό σοκ,στο τραύμα,στο έγκαυμα,σε γυναικολογικές επιπλοκές(HELPP syndrome,εκλαμψία) καθώς και σε αιματολογικές κακοήθειες(λευχαιμίες και κυρίως Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία).Άλλες αιτίες αυξημένης κατανάλωσης αιμοπεταλίων αποτελεί η εξωσωματική κυκλοφορία σε καρδιαγγειακά χειρουργεία,αιμοραγγικό σοκ,ινωδογονόλυση(κίρρωση,μεταστατικός καρκίνος προστάτου,ωοθήκης),μιγροαγγειοπαθητική σύνδρομο(Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα,Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο),σε χρήση ενδαγγειακών συσκευών,σε εμβολή ή θρόμβωση , στην ελονοσία(σε ενδημικές περιοχές),και σε χρόνιες διαταραχές του πηξιολογικού μηχανισμού(κακοήθεια,ευμεγέθες αιμαγγείωμα-ανεύρυσμα)

4.Μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων

Ενοχοποιούνται τοξικές δράσεις ουσιών κυρίως χημειοθεραπευτικών στον μυελό των οστών, βακτηριακές τοξίνες στην σήψη, αιματολογικές διαταραχές (λευχαιμία,μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, λεμφουπερπλαστικά και μυελουπερπλαστικά σύνδρομα), διήθηση του μυελού των οστών από κακοήθη κύτταρα,αλκοολισμός και χρόνια ηπατική βλάβη και ακτινοθεραπεία.

5.Αυξημένη συσσώρευση/ανακατανομή

Κυρίως παρατηρείται σε περιπτώσεις υπερσπληνισμού και υποθερμίας

6.Ψευδοθρομβοπενία

Αθώα κλινική κατάσταση που οφείλεται σε δημιουργία συσσωρεύσεων σε EDTA φιαλίδια,ή σε δορυφορισμό των αιμοπεταλίων σε λευκοκύτταρα.Απαιράιτη πάντα για την επιβεβαίωση της θρομβοπενίας η επισκόπηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος.

3.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Η ανάπτυξη θρομβοπενίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στο περιβάλλον της ΜΕΘ αποτελεί συχνή επιπλοκή.Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη θρομβοπενίας έχουν μελετηθεί σε διάφορες μελέτες και κυρίως είναι η σήψη με αυξημένη βαθμολόγηση στην κλίμακα APACHE και SOFA,η παρουσία ενδοαγγειακών συσκευών,οι καρδιοαγγειακές επεμβάσεις και φαρμακευτικοί παράγοντες.Η θρομβοπενία και κυρίως η βαριά θρομβοπενία αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη σοβαρών κλινικών επιπλοκών στον πλυθησμό των ασθενών αυτών,ωστόσο η στατιστική σημαντικότητα της ως ανεξάρτητου δείκτη θνησιμότητας δεν έχει αποδειχθεί στο σύνολο των πολυπαραγοντικών αναλύσεων μελετών σε ασθενείς ΜΕΘ και κυρίως αυτό οφείλεται στην διαφορετικότητα του δείγματος σε κάθε μελέτη.

Αναλυτικότερα η εμφάνιση θρομβοπενίας/σοβαρής θρομβοπενίας αποτελεί στις περισσότερες κλινικές μελέτες ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση επιπλοκών όπως αιμοραγικές εκδηλώσεις,οξεία νεφρική ανεπάρκεια,πολυοργανική ανεπάρκεια και αυξημένη ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών ουσιών.Επίσης προδιαθέτει σε αύξηση των ημερών νοσηλείας σε ΜΕΘ.

Variable	Thrombocytopenia (n = 145)	No thrombocytopenia (n = 159)	P value
Major bleeding, n (%)	21 (14.4)	6 (3.7)	0.001*
PRBC transfusion, n (%)	85 (58.6)	62 (38.9)	0.0006*
FFP transfusion, n (%)	24 (16.5)	15 (9.4)	0.06
Platelet transfusion, n (%)	16 (11.3)	0	<0.0001
Cryoprecipitate transfusion, n (%)	8 (5.5)	0	0.002*
Acute kidney injury (worst RIFLE stage 'injury' or more), n (%)	64 (44.1)	47 (29.5)	0.008*
Vasopressor duration (h), median (IQR)	37 (17–76)	23 (13–46)	0.004*
ALV/ARDS, n (%)	33 (22.8)	29 (18.2)	0.32
Mechanical ventilation, n (%)	75 (51.7)	78 (49.1)	0.64
Mechanical ventilation duration (days), median (IQR)	5.1 (2.1–9.2)	3 (1.1–9.2)	0.11
ICU length of stay (days), median (IQR)	3.1 (1.6–7.8)	2.1 (1.2–4.4)	0.001*
ICU mortality, n (%)	24 (16.5)	19 (11.9)	0.25
28-day mortality, n (%)	47 (32.4)	39 (24.5)	0.12

Ενδεικτική μελέτη 304 ασθενών με SIRS/σήψη με/χωρίς θρομβοπενία όπου αποδεικνύεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό η αύξηση των επιπλοκών στην ομάδα των ασθενών με θρομβοπενία χωρίς όμως ανάδειξη διαφοράς στην θνητότητα στις 28 ημέρες

Οι ασθενείς με θρομβοπενία συνήθως έχουν σοβαρότερο υπόβαθρο νοσηρότητας/συννοσηρότητας με αποτέλεσμα η απόδειξη της ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό για την συνολική θνησιμότητα να είναι πιο δύσκολη

Crude mortality, attributable mortality, and odds ratio of death due to severe thrombocytopenia in intensive care unit patients

Variable	Point estimate		
	n/n	%	95% CI
Crude mortality (cases)	17/36	47.2	
Crude mortality (control patients)	10/36	27.8	
Attributable mortality	7/36	19.4	3.2–35.8
Odds ratio		2.7	1.02–7.10

Μελέτη 72 ασθενών με SIRS/σήψη με/χωρίς θρομβοπενία ,όπου αποδεικνύεται όσον αφορά την συνολική θνητότητα αυξημένος λόγος πιθανοτήτων 2.7

Η κλινική σημασία της θρομβοπενίας ως ανεξάρτητου παράγοντα βαρύτητας νόσου αντανακλάται και στο γεγονός ότι έχει συμπεριληφθεί στα κριτήρια με τα οποία διαμορφώνεται το SOFA(Sepsis-related Organ Failure Assessment score) score.

4.ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ

4.1 Ιντερλευκίνη 6

Η ιντερλευκίνη 6 ανακαλύφθηκε το 1986 αρχικά σαν μόριο διαφοροποίησης Β-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα, και το πρώτο διάστημα ήταν γνωστή με ποικιλία ονομάτων όπως Ιντερφερόνη β2, πρωτεΐνη 26 kDa, αυξητικός παράγων πλασμοκυττώματος.

IL-6

B-cell stimulatory factor-2

IFN-β2

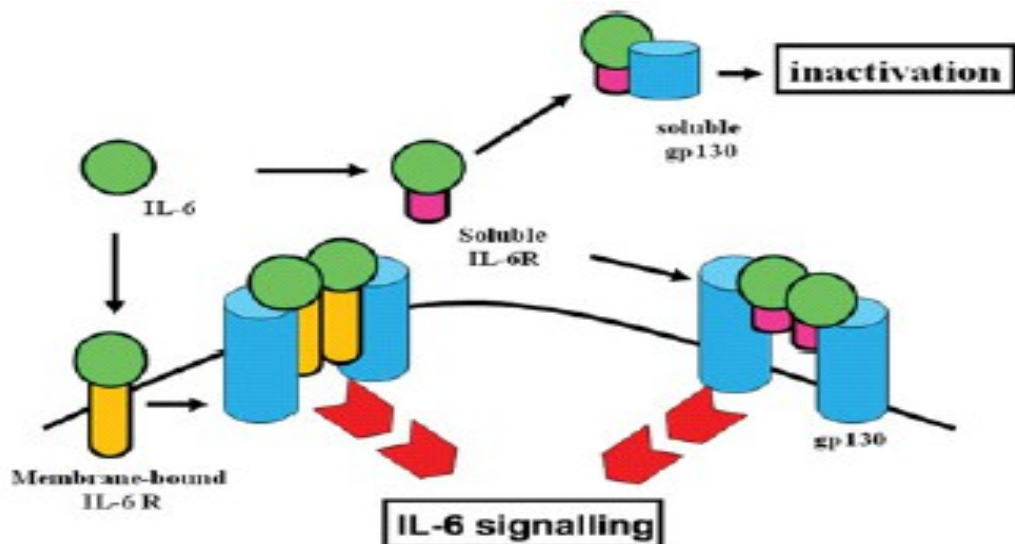
26-kDa protein

Hybridoma/plasmacytoma growth factor

HSF

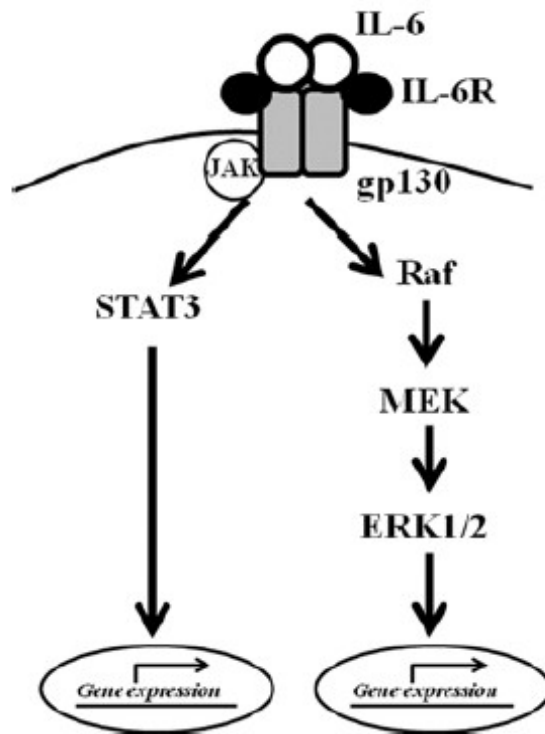
Οι 'γενέθλιες' ονομασίες της Ιντερλευκίνης 6.

Η Ιντερλευκίνη 6 παράγεται από Τ και Β λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ μόρια του υποδοχέα της (IL-6R) κυρίως εκφράζονται σε κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος. Η κύρια βιολογική δράση της IL-6 ευοδώνεται κυρίως μέσω δύο διακριτών υποδοχέων, του IL-6R που είναι γνωστός και ως gp80, CD126 και της gp130. Η gp130 σε αντίθεση με τον IL-6R εκφράζεται σχεδόν στην πλειοψηφία των κυττάρων και μπορεί να ενεργοποιηθεί από την IL-6 μέσω της σύνδεση της με την διαλυτή μορφή του IL-6R (sIL-6R) ο οποίος παράγεται από την κλασσική μεμβρανική μορφή (mIL-6R) μετά από αποδομή από την μεταλλοπρωτεϊνάση ADAM17. Έτσι εξηγείται η πλειτροπική δράση της IL-6 σε πλείστα κύτταρα παρόλο που ο κύριος υποδοχέας της ο IL-6R ανευρίσκεται κυρίως σε κύτταρα του αιμοποιητικού ιστού. Ταυτόχρονα η διαλυτή μορφή της gp130 (sgp130) επίσης συνδέει μόρια IL6-sIL6R και με αυτόν τον τρόπο αναστέλει την ένωση με την μεμβρανική μορφή της gp130 αναστέλλοντας έτσι βασικά την δράση της IL6.⁴³⁻⁵¹



Ο υποδοχέας gp130 αποτελεί στόχο και άλλων κυτοκινών της οικογένειας της IL-6 όπως ο LIF (leukemia inhibitory factor), OSM (oncostatin M), CT-1 (cardiotrophin 1), η ιντερλευκίνη 11 και ιντερλευκίνη 27.

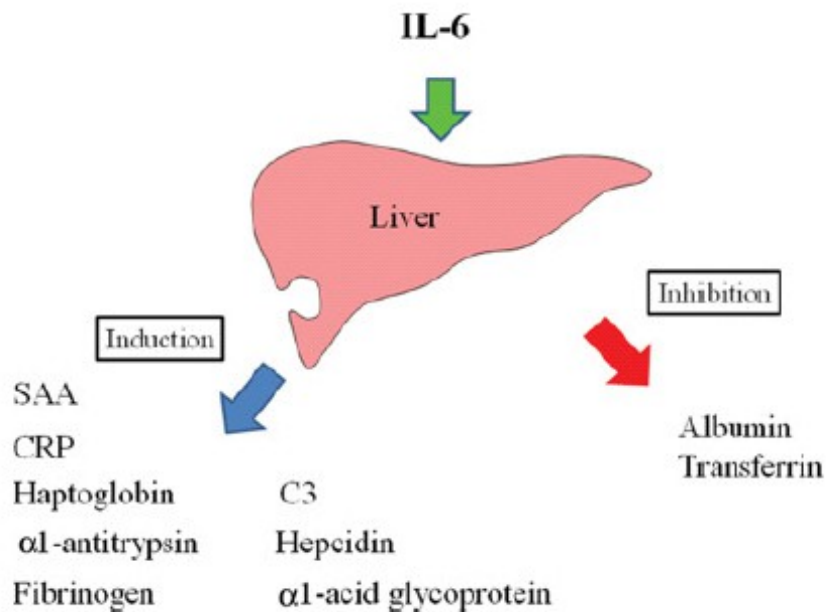
Για την επαγωγή του σιγιάλου και την έναρξη της βιολογικής δράσης της IL-6, χρειάζεται η παραγωγή ενός εξαμερούς μορίου στην κυτταροπλασματική μεμβράνη το οποίο αποτελείται από δύο μόρια IL6, δύο μόρια IL6R και δύο μόρια gp130. Η κυτταροπλασματική περιοχή του IL6R φέρει 82 αμινοξέα, ενδεικτικό της χαμηλής ικανότητας του στην μετάδοση σημάτων μέσω φωσφορύλιωσης. Αντίθετα η κυτταροπλασματική περιοχή της gp130 φέρει μοτίβα YSTV για ενεργοποίηση του SHP-2 (Src homology domain-containing protein tyrosine phosphatase-2) και των MEK κινασών καθώς και μοτίβα YXXQ (όπου X διάφορα αμινοξέα) για ενεργοποίηση της οδού JAK-STAT.⁵²⁻⁵⁵



Μέσω και των δύο οδών τελικά ενεργοποιούνται γονίδια στον πυρήνα από τα πρωτεϊνικά προϊόντα των οποίων επάγονται οι βιολογικές δράσεις της Ιντερλευκίνης 6 :

-Αντίδραση οξείας φάσης.

Η αντίδραση αυτή που αποτελεί την βιολογική αρχή του φαινομένου της φλεγμονής από λοίμωξη ,τραύμα ή άλλες αιτίες οδηγεί με την κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στην καταπολέμηση της γενεσιουργού αιτίας. Η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ως αρχικό βιολογικό φαινόμενο απαντάται σχεδόν καθολικά. Πειράματα σε ποντικούς έδειξαν ότι ενδοεγκεφαλική χορήγηση IL6 προκαλεί έναρξη πυρετού. Ταυτόχρονα το θερμικό στρες διευκολύνει την μετανάστευση λεμφοκυττάρων μέσω επαγωγής έκφρασης μορίων ICAM και CCL 21(CC ligand) στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η IL6 παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως η CRP, το ινωδογόνο, η εψιδίνη, προϊόντα συμπληρώματος, α1-αντιθρυψίνη, διαλυτό αμυλοειδές A(SAA) και απογλοβίνη όπως αποδείχτηκε μετά από πειράματα τόσο χορήγησης ανθρώπινης IL6 σε εθελοντές όσο και από την χορήγηση αντισώματος έναντι του IL6R σε περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδος και νόσου Castleman με δραματική μείωση των επιπέδων CRP.



Η αύξηση της παραγωγής διαλυτού αμυλοειδούς Α (SAA) αποτελεί μείζον πρόβλημα σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτις με κύρια κλινική επίπτωση την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΑΑ αμυλοείδωσης με κύριο υπαίτιο την αυξημένη παραγωγή IL6.

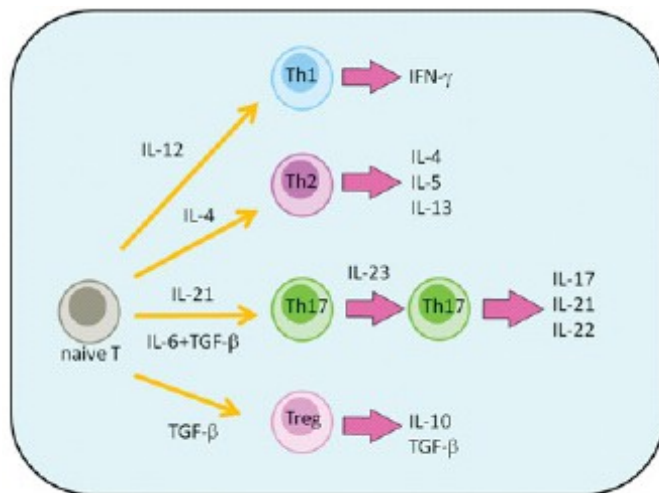
-Μετανάστευση ουδετεροφίλων/μονοκυττάρων, νεοαγγειογένεση

Η ιντερλευκίνη 6 έχει φανεί ότι αποτελεί παράγοντα ευόδωσης της μυελοποίησης καθώς μετά από χορήγηση IL6 προκαλείται μια διφασική αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων στην 1 ώρα και ανάμεσα στην 4-12 ώρα από την χορήγηση. Επίσης η IL6 προκαλεί την αύξηση έκφρασης των μορίων προσκόλλησης ICAM και VCAM καθώς και συνεισφέρει στην παραγωγή Ιντερλευκίνης 8 και MCP-1 (monocyte chemoattractant protein). Ταυτόχρονα για την απαραίτητη ανάπτυξη της φλεγμονώδους αντίδρασης βασικές αλλαγές του ενδοθηλίου λαμβάνουν μέρος ώστε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να διεισδύσουν στο χώρο της φλεγμονής και να απελευθερώσουν ουσίες απαραίτητες στην καταπολέμηση της. Κατά την διαδικασία αυτή συμμετέχουν ουσίες με αγγειογενετική ικανότητα όπως ο VEGF (vascular endothelium growth factor), ο bFGF (basic fibroblast growth factor), ο EGF (epidermal growth factor), ο TGF (transforming growth factor)-β, η IL-6, η IL-8, η IL-1 και ο TNF (tumour necrosis factor)-α. Για παράδειγμα αναφέρεται η κλασική περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδος όπου στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας στον αρθρικό υμένα αναπτύσσεται νεοαγγειογένεση με παρούσα φλεγμονώδους ιστού. Τα επίπεδα VEGF στους ασθενείς αυτούς είναι συνήθως υψηλά και μειώνονται αισθητά με την χορήγηση αντισώματος έναντι του IL6R.⁵⁶⁻⁶⁰

- Ανοσολογικές αποκρίσεις

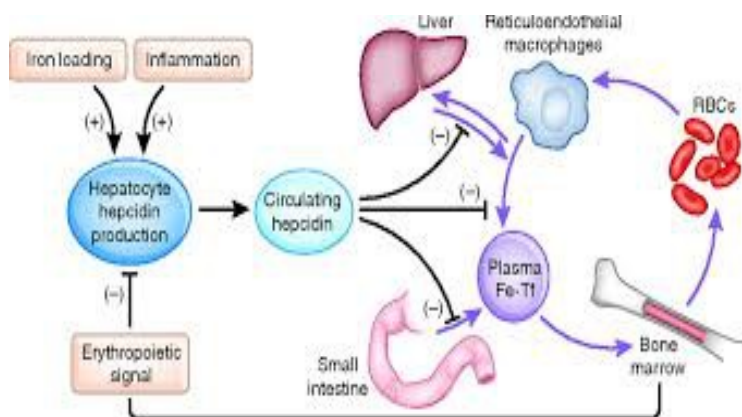
Η ιντερλευκίνη 6 όπως αναφέρθηκε αρχικά ανακαλύφθηκε ως παράγων διαφοροποίησης Β-λεμφοκυττάρων σε κύτταρα που παράγουν όλες τις υποτάξεις γ-σφαιρινών. (IgM, IgG, IgA). Μία από τις κύριες βιολογικές δράσεις της IL6 είναι η επέκταση και διαφοροποίηση κλώνων Τ

βοηθητικών κυττάρων(Th cells). Συγκεκριμένα CD4+ T βοηθητικά κύτταρα διακρίνονται σε Th1 και Th2 ανάλογα με το προφίλ κυτοκινών που παράγουν. Η IL6 φαίνεται ότι ευοδώνει την διαφοροποίηση και επέκταση κλώνων Th2 λεμφοκυττάρων στην οποία συνεισφέρει και η IL4, ενώ εμποδίζει την λειτουργία της IL12 στην διαφοροποίηση και επέκταση κλώνων Th1 λεμφοκυττάρων. Th17 CD4+ T λεμφοκύτταρα αποτελούν έναν διακριτό πληθυσμό με συμμετοχή σε εκδηλώσεις αυτοανοσίας. In vitro πειράματα σε ποντικούς έδειξαν ότι συνχορήγηση IL6 και TGFβ προκαλεί την επέκταση κλώνων Th17 CD4+ T λεμφοκυττάρων ενώ η συμμετοχή της IL6 έχει αποδειχθεί και σε μοντέλα αυτοανόσων ασθενειών σε πειραματόζωα.⁶¹⁻⁶⁷



- Αναιμία χρόνιας νόσου

Η IL6 λόγω της επαγωγής παραγωγής από το ήπαρ επιδίδης σε περιπτώσεις χρόνιων φλεγμονωδών νόσων προκαλεί εμμέσως μείωση της απορρόφησης σιδήρου από το έντερο καθώς και μείωση κινητοποίησης του αποθηκευμένου στην φεριτίνη σιδήρου για την χρησιμοποίηση του από την ερυθρειδή σειρά. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη αναιμίας με μειωμένα επίπεδα κυκλοφορούντος σιδήρου και αυξημένη φεριτίνη.⁶⁸⁻⁷¹



- Κακοήθειες

Υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με αυξημένα επίπεδα IL6 σε ασθενείς με κακοήθειες. Η κυτοκίνη έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση των κακοηθών κυττάρων και αποτελεί πτωχό προγνωστικό παράγοντα στον καρκίνο του νεφρού, προστάτου και ωθηκών. Ταυτόχρονα ο φυσιολογικός ρόλος της IL6 ευνοεί την κυτταρική επιβίωση και ίσως εμπλέκεται στην ανάπτυξη μεταστάσεων.

Στο πεδίο της Αιματολογίας η συμμετοχή της IL6 ερευνάται στον Πολλαπλούν Μυελώμα που αποτελεί κακοήθεια των πλασματοκυττάρων. Η επιβίωση των πλασματοκυττάρων οφείλεται κυρίως σε έναν αυτοκρινή αυτοτροφοδοτούμενο κύκλο (loop) στον οποίο μείζον ρόλο παίζει η IL6, ενώ η σημασία της επεκτείνεται λόγω της προσφοράς προστασίας των κυττάρων από απόπτωση.⁷²⁻⁷⁸

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΑΣΤΑΛΤΩΝ IL6

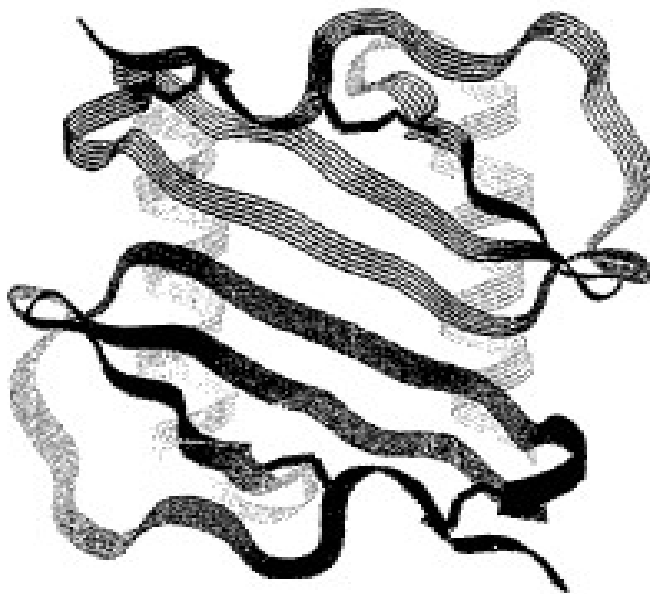
Παρόλο που ο κύριος ανασταλτής της IL6 (αντίσωμα έναντι του υποδοχέα IL6) δεν έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά σε ασθενείς με εκφάνσεις σήψης η χρησιμοποίησή του σε έδαφος SIRS και κατά κύριο λόγο σε αυτοάνοσα νοσήματα αποτελεί αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών. Το tocilizumab (αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL6) έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση της νόσου Castleman⁷⁹ και της ρευματοειδούς αρθρίτιδος⁸⁰⁻⁸³ συμπεριλαμβανομένης της νεανικής μορφής. Ταυτόχρονα κλινικές μελέτες με χρήση του tocilizumab στο πεδίο του καρκίνου βρίσκονται σε εφαρμογή.

Name of inhibitor (type of inhibitor; company)	Disease	Candidate disease target
CNTO-328 (chimaeric anti-IL-6 antibody; Centocor)	Cancer	MM Prostate tumour Renal cell carcinoma Non-Hodgkin's lymphoma Cachexia
CNTO-136 (humanized anti-IL-6 antibody/Centocor)	Systemic autoimmune disease	RA Cutaneous lupus erythematosus Systemic lupus erythematosus
REGN-88 (anti-IL-6R antibody; Regeneron/Sanofi-Aventis)	Systemic autoimmune disease	RA Spondyloarthritis
ALD518/BMS-945429 (anti-IL-6 antibody; Alder/BMS)	Systemic autoimmune disease	RA Spondyloarthritis Cachexia
CDP6038 (anti-IL-6 antibody; UCB)	Systemic autoimmune disease	RA
C326 (avimer protein; Avidia)	Systemic autoimmune disease	Crohn's disease
FE301 (sgp130-Fc fusion protein; Ferring/Conaris Research Institute)	Systemic autoimmune disease	Crohn's disease

Κλινικές μελέτες με το αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL6

4.2 Ιντερλευκίνη 8

Η ιντερλευκίνη 8 γνωστή και ως CXCL8 παράγεται ως προ-πεπτίδιο αποτελούμενο από 99 αμινοξέα και μετά από απόκοπη αλληλουχίας 20-27 αμινοξέων εκκρίνεται σε διάφορες ισομορφές με το κυρίαρχο μόριο να αποτελείται από 72 αμινοξέα το οποίο και σχηματίζει διμερή στη Ν-τελική περιοχή με δύο δισουλφιδικές γέφυρες.



Δύο μονομερή μόρια Ιντερλευκίνης 8 σχηματίζουν το βιολογικά ενεργές διμερές της κυτοκίνης.

Η Ιντερλευκίνη 8 παράγεται κυρίως από μακροφάγα και άλλα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα και θεωρείται μια από τις σημαντικότερες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες με κύριο ρόλο την ευόδωση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η βιολογική της δράση πραγματοποιείται μέσω της πρόσδεσης στους υποδοχείς CXR1 και CXR2 και κύριους στόχους τα ουδετερόφιλα αλλά και άλλα κοκκιοκύτταρα όπως ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, μαστοκύτταρα. Η κύρια δράση της Ιντερλευκίνης 8 στα ουδετερόφιλα έχει τρεις συνέπειες:

1. αλλαγή μορφολογίας της κυτταρικής μεμβράνης, προσκόλληση και μετανάστευση μέσω του ενδοθηλιακού φραγμού στον τόπο της φλεγμονής
2. εξωκυττάρωση και απελευθέρωση των περιεχομένων των αποθηκευτικών κοκκίων
3. η πλήρης έκφραση της αναπνευστικής έκρηξης.⁸⁸

Επομένως γίνεται κατανοητή η σημασία και συμμετοχή της Ιντερλευκίνης 8 στην ανάπτυξη της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης ως απάντηση σε παθογόνους μικροοργανισμούς. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη έντονου ενδιαφέροντος σε πειραματικές όσο και κλινικές μελέτες τόσο για την χρησιμοποίηση και ενσωμάτωση του εν λόγω βιοδείκτη στα προγνωστικά μοντέλα ασθενών με σήψη όσο και στην πιθανή θεραπευτική δράση της προσπάθειας αδρανοποίησης της κυτοκίνης.

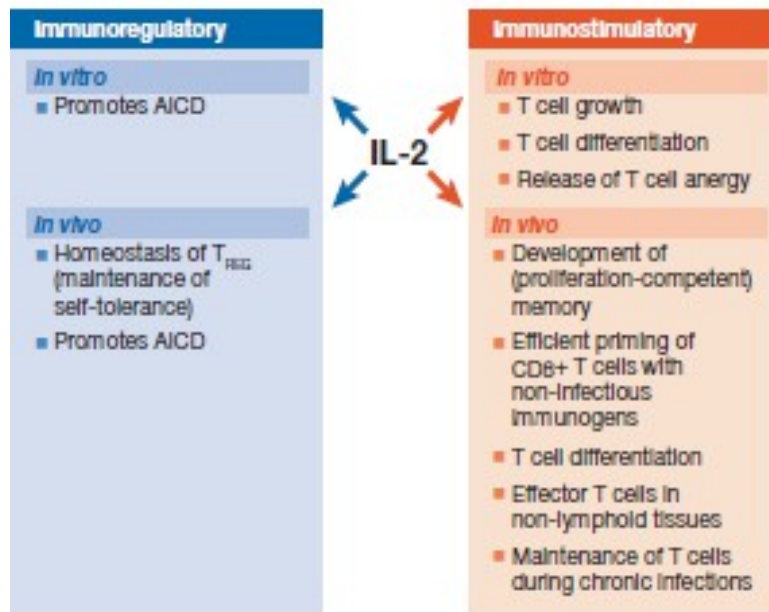
Σε διάφορες μελέτες η έντονη προφλεγμονώδης δράση της Ιντερλευκίνης 8 έχει κινήσει το ενδιαφέρον για την συμμετοχή της στην ανάπτυξη συνδρόμων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς όπως το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων (ARDS). Η αναζήτηση βιοδεικτών την

τελευταία δεκαετία που πιθανόν να ενέχονται στη ανάπτυξη του συνδρόμου είναι εναργής. Έτσι έχει βρεθεί ότι εξωκυττάρια ιστόνες που παράγονται κατά την φλεγμονή ευοδώνουν την δυσλειτουργία του επιθηλίου, ενώ η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C που διαλύει τις ιστόνες προφυλάσσει. Επίσης το μόριο suPAR (διαλυτός υποδοχέας τύπου ουροκινάσης του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου) ενοχοποιείται στην εκδήλωση του συνδρόμου. Η ιντερλευκίνη 8 ως μείζον παράγων χημειοταξίας των ουδετεροφίλων έχει μελετηθεί σε αρκετές εργασίες.

Το 1992 οι Miller et al⁸⁴ διαπίστωσαν υψηλές συγκεντρώσεις IL8 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με ARDS. Μάλιστα το επίπεδο των συγκεντρώσεων της IL8 συνδεόταν με αυξημένη θνητότητα. Αρκετά σύντομα από τον Kurdofski et al⁸⁵ αποδείχτηκε ότι στο έκπλυμα ασθενών με ARDS ανευρίσκονται σύμπλοκα IL8 συνδεδεμένα με αντισώματα έναντι της IL8 σε σχέση 1:1. Τα επίπεδα της IL8 μόνης της δεν αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ARDS σε αντίθεση με τα επίπεδα του συμπλόκου anti-IL8:IL8 που αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το σύμπλοκο ήταν αυτό που κυρίως συμμετείχε στην παθοφυσιολογία ανάπτυξης ARDS. Πράγματι το 2004 οι Krupa et al⁸⁶ εξετάζοντας σύμπλοκα anti-IL8:IL8 από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών, απέδειξαν ότι τα σύμπλοκα αυτά διατηρούσαν την ικανότητα να προκαλούν έκκριση υπερ-οξειδάσης και μυελοπεροξειδάσης από κοκκιοκύτταρα (αναπνευστική έκκριση). Μόνο του όμως το αντίσωμα έναντι της IL8 δεν προκαλούσε αναπνευστική έκκριση. Απέδειξαν επομένως ότι τα σύμπλοκα διατηρούσαν την δυνατότητα πρόκλησης και επέκτασης της φλεγμονώδους αντίδρασης κυρίως μέσω του υποδοχέα FcγRIIa ο οποίος είναι υπεύθυνος για την έναρξη φαγοκύτωσης, κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντίσωμα και παραγωγή κυτοκινών για την διατήρηση και επαγωγή της έναρξης της φλεγμονώδους διαδικασίας. Τέλος οι Fudala et al⁸⁷ απέδειξαν την αντι-αποπτωτική δράση των συμπλόκων anti-IL8:IL8 στα ουδετερόφιλα μέσω παραγωγής της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης BCL-XL και μείωσης δράσης της κασπάσης 3 και 9 και υποθέτοντας ότι με αυτή τη διαδικασία συντηρούν την επιβίωση των ουδετεροφίλων και επομένως και την φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλεί το κλινικό σύνδρομο.

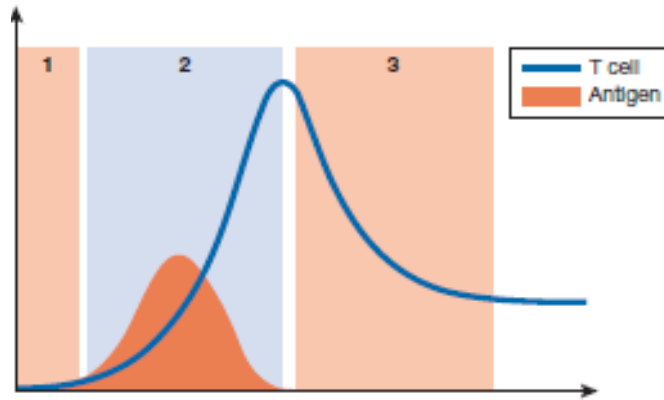
4.3 Ιντερλευκίνη 2

Η Ιντερλευκίνη 2 (IL2) και ο υποδοχέας της (IL2R) είναι από τις πρώτες κυτοκίνες που κλωνοποιήθηκαν προ 20 ετών. Λόγω της αρχικής *in vitro* δράσης της προς την κατεύθυνση υπερπλασίας και διαφοροποίησης των T-λεμφοκυττάρων της δόσανε την ονομασία TCGF (αυξητικός παράγων T-λεμφοκυττάρων). Η ιντερλευκίνη 2 κυρίως παράγεται από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και συγκεκριμένα από CD4+ T-λεμφοκύτταρα βοηθώντας στην ενεργοποίηση CD8+ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων παίζοντας βασικό ρόλο στην αρχική έκπτυξη T-κυτταρικών κλώνων μετά από επαφή με αντιγόνο και επομένως οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο επαγόμενο από ενεργοποίηση μέσω των CD8+ T-λεμφοκυττάρων (AICD). Ταυτόχρονα έχει ρόλο στην υποστήριξη της αύξησης, επιβίωσης και διαφοροποίησης αθών T-λεμφοκυττάρων σε memory και effector T-λεμφοκύτταρα. Η IL2 έχει επίσης εκτός από προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες και αντι-φλεγμονώδεις κυρίως με το να καταστέλλει T-βοηθητικά 17 λεμφοκύτταρα και βοηθώντας την ενεργοποίηση T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων παίζοντας σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο της 'ανοσολογικής ανοχής'.^{89,90}



Ο υψηλής συγγένειας υποδοχέας της IL2 (IL2R) αποτελεί μια ετεροδιμερή διαμεμβρανική πρωτεΐνη αποτελούμενη από το ειδικό για την IL2 α-subunit (IL2Rα-CD25) και το β-subunit (IL2Rβ-CD122). Η δομή του υποδοχέα της IL2 είναι παρόμοια με την δομή του υποδοχέα της IL15 υπονοώντας παρόμοιες βιολογικές δράσεις. Το ενδοπλασματικό άκρο χρησιμεύει στην επαγωγή σήματος μέσω των οδών των Jak/Stat κινασών, της φωσφορυλίωσης της πρωτεϊνικής κινάσης ειδικής για τα λεμφοκύτταρα (LCK) και της σπληνικής τυροσινικής κινάσης (SYK).

Η κινητική της IL2 σε συνδυασμό με την παρουσία αντιγόνου εξηγεί καλύτερα την βιολογική της δράση. Έτσι όπως φαίνεται και στο παρακάτω γράφημα στην οξεία φάση 1 της παρουσίας του αντιγόνου η IL2 σε συνδυασμό και με την IL15 ευνοούν την ανάπτυξη και διαφοροποίηση ειδικών T-κυτταρικών κλώνων μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων τους. Στην φάση έκπτυξης 2 αρχικά οδηγούν σε περαιτέρω ανάπτυξης ανοσιακής αντίδρασης με παραγωγή κυτταροξικών CD8+ λεμφοκυττάρων, ενώ προς το τέλος της φάσης έκπτυξης 2 μετά την απομάκρυνση του αντιγόνου-στόχου, συνεισφέρουν στην ομοιοστάση με αφενώς την μείωση του φαινομένου AICD αλλά και την έναρξη παραγωγής κυττάρων μνήμης στην φάση 3.⁹¹⁻⁹³



Η διαταραχή του παραπάνω μοτίβου οδηγεί σε εμμονή της κυτταροτοξικής δράσης των Τ-λεμφοκυττάρων καθώς και σε επέκταση του φαινομένου της φαγοκυττάρωσης, όπως χαρακτηριστικά συναντούμε στο Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο στο οποίο η μέτρηση των επιπέδων του CD25 (IL2R) αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο.

4.4 Ιντερλευκίνη 1β

Η Ιντερλευκίνη 1 (IL-1) είναι στην ουσία μια οικογένεια πρωτεϊνών, η οποία περιλαμβάνει την IL-1α, την IL-1β, την IL-1RA (ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1), την IL-18 και την IL-33.

Η IL-1β συντίθεται ως προ-κυτοκίνη 269 αμινοξέων που στη συνέχεια διασπάται ενζυμικά στην ενεργό μορφή της με Μ.Β. 17 kDa (154 αμινοξέα). Η IL-1β παράγεται από πολλούς τύπους κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, μονοκυττάρων, αστροκυττάρων, επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων, κερατινοκυττάρων,

λιποκυττάρων, λείων μυικών ιών, Τ-κυττάρων, και ηωσινόφιλων. Αν και η IL-1α και IL-1β παρουσιάζουν μόνο 27% ομολογία στα αμινοξέα τους, συνδέονται με τους ίδιους κυτταρικούς υποδοχείς, τον IL-1 RI (CD121a, κυρίως στα Τ-λεμφοκύτταρα,) και τον IL-1 RII (CD121b, κυρίως στα Β-λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα), που βρίσκονται σε μια ποικιλία κυττάρων που εμπλέκονται σε ανοσολογικές ή φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Η κανονική παραγωγή της IL-1 είναι κρίσιμη για τη διαμεσολάβηση στις απαντήσεις του οργανισμού στις λοιμώξεις και τους τραυματισμούς.⁹³⁻⁹⁷

Η IL-1 συνήθως δεν παράγεται από μη διεγερμένα κύτταρα υγιών ατόμων με εξαίρεση τα κερατινοκύτταρα του δέρματος, μερικά επιθηλιακά κύτταρα, καθώς και ορισμένα κύτταρα του κεντρικού νευρικού σύστημα. Ωστόσο, ως απάντηση σε διάφορους φλεγμονώδεις παράγοντες, λοιμώξεις, ή μικροβιακές ενδοτοξίνες, λαμβάνει χώρα μια πολύ μεγάλη αύξηση της παραγωγής της IL-1 από τα μακροφάγα και διάφορους άλλους τύπους κυττάρων. Η IL-1 παίζει κεντρικό ρόλο στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, στην αναδιαμόρφωση των οστών, στον πυρετό, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων καθώς και στη φυσιολογία της αυξητικής ορμόνης (GH/IGF-I). Ακατάλληλη ή παρατεταμένη παραγωγή της IL-1 έχει παρατηρηθεί σε μια ποικιλία παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων της σήψης, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, της οξείας και χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, της αρτηριοσκλήρωσης, της νευρωνική βλάβης, και σε νοσήματα σχετιζόμενα με τη γήρανση του οργανισμού.

Αυξημένα επίπεδα IL-1β έχουν βρεθεί σε διάφορες λοιμώξεις και σε μη λοιμώδεις φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως τη νόσο του Crohn. Εκτός από αυξημένα επίπεδα στον ορό, η IL-1β έχει βρεθεί σε αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από φλεγμονή του νευρικού συστήματος. Από την άλλη πλευρά, χαμηλά επίπεδα της IL-1β έχουν βρεθεί σε υποσιτισμό και προχωρημένες νεοπλασίες, υποδηλώνοντας έτσι έναν σύνθετο ανοσολογικό και φυσιολογικό ρυθμιστικό ρόλο για αυτές τις κυτοκίνες.

4.5 Ιντερφερόνη γ

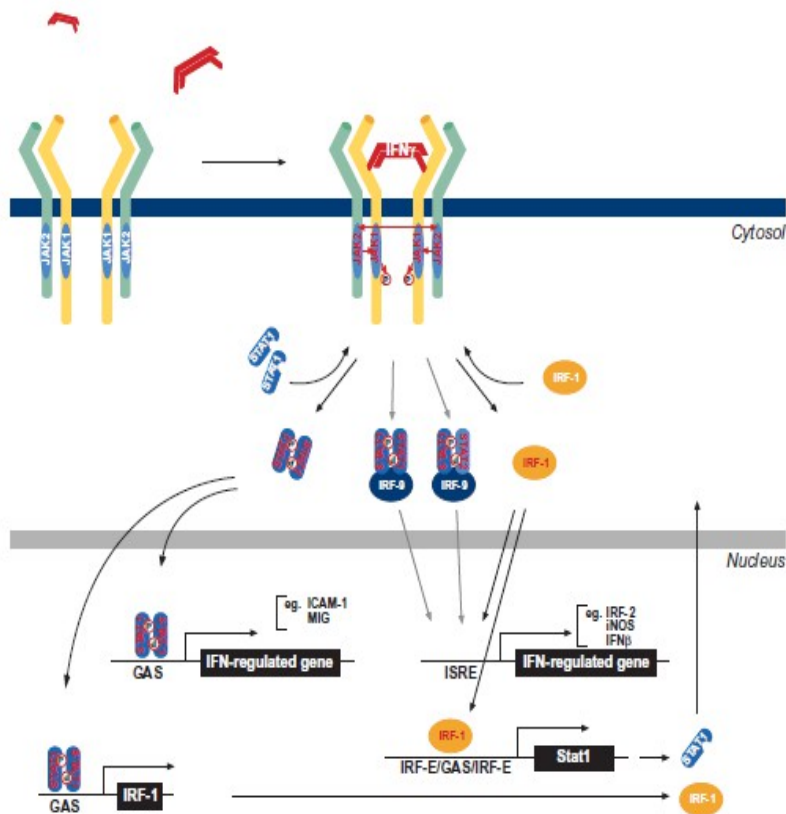
Οι ιντερφερόνες αρχικά ανακαλύφθηκαν ως βιολογικά μόρια που εμπόδιζαν την αναπαραγωγή ιών. Σήμερα χωρίζονται σε δύο ομάδες, ο τύπος I που περιλαμβάνει υποείδη της IFN-α, IFN-β, IFN-ω, IFN-τ και οι οποίες συνδέονται με έναν ετεροδιμερή υποδοχέα (IFNRA) και ο τύπος II στον οποίο υπάρχει μόνη της η IFN-γ, η οποία δομικά διαφέρει από

τις ιντερφερόνες τύπου Ι, συνδέεται σε διαφορετικό υποδοχέα και κωδικοποιείται από διαφορετική χρωμοσωμιακή τοποθεσία.⁹⁸⁻¹⁰¹

Η παραγωγή της IFN- γ κυρίως συμβαίνει στο επίπεδο των αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων και ευοδώνεται από την δράση της ιντερλευκίνης-12 και ιντερλευκίνης-18. Αυτές οι κυτοκίνες συνεισφέρουν ως γέφυρα ανάμεσα στην αρχική λοίμωξη και την κινητοποίηση της ενδογενούς ανοσιακής απάντησης. Οι κυτοκίνες αυτές παράγονται από φαγοκύτταρα που αναγνωρίζουν παθογόνα. Οι κυτοκίνες αυτές μαζί με την ιντερφερόνη γ έλκουν στην τοποθεσία της φλεγμονής NK κύτταρα τα οποία μπορούν να καταστρέψουν παθογόνα ανεξάρτητα από το μηχανισμό της σύνδεσης με αντίσωμα.

Αρνητικοί ρυθμιστές της παραγωγής IFN- γ αποτελούν η ιντερλευκίνη-4, η ιντερλευκίνη-10 και τα γλυκοκορτικοειδή.

Ο υποδοχέας της ιντερφερόνης γ (IFNGR) αποτελείται από δύο αλυσίδες που συνδέουν το μόριο της ιντερφερόνης (IFNGR1) σε συνδυασμό με δύο αλυσίδες (IFNGR2) που μεταφέρουν το σήμα ενδοκυττάρια. Η μετάδοση σήματος γίνεται κυρίως μέσω της οδού των Jak/Stat κινασών.¹⁰²⁻¹⁰⁷



Μετάδοση σήματος IFN- γ μέσω του υποδοχέα της.

Η σύνδεση του μορίου της ιντερφερόνης γ με την αλυσίδα 1 του υποδοχέα της προκαλεί την αυτοφωσφορυλίωση της Jak2 κινάσης η οποία ενεργοποιείται και με την σειρά της φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την Jak1 κινάση. Η ενεργοποιημένη Jak1 κινάση φωσφορυλιώνει με την σειρά της τυροσίνες στην θέση 440 της αλυσίδας 1 του

υποδοχέα, οδηγώντας σε διαμόρφωση δύο θέσεων Src ομολογίας για το Stat1. Με την φωσφορυλίωση του τελευταίου, αποδεσμεύονται διμερή του Stat1 κατευθυνόμενα στον πυρήνα για την σύνδεση σε θέσεις ενεργοποιητών (promoter) γονιδίων σχετιζόμενων με την ιντερφερόνη γ, όπως για παράδειγμα στοιχεία GAS. Τα πρωτεϊνικά παραγόμενα μόρια πολλές φορές είναι και αυτοί μεταγραφικοί παράγοντες όπως το IRF-1, και οδηγούν σε ένα δεύτερο κύμα μεταγραφικών στόχων και παραγόμενων πρωτεϊνών όπως η IFNβ. Οι βιολογικές επιδράσεις των γονιδίων στόχων της ιντερφερόνης γ είναι ποικίλες καθιστώντας το μόριο αυτό πολύ σημαντικό στην ανοσιακή απάντηση. Στους παρακάτω πίνακες αναλυτικά αναφέρονται γονίδια-στόχοι και αντίστοιχα παραγόμενες πρωτεΐνες από το επαγόμενο σήμα της σύνδεσης IFNγ με τον υποδοχέα της.

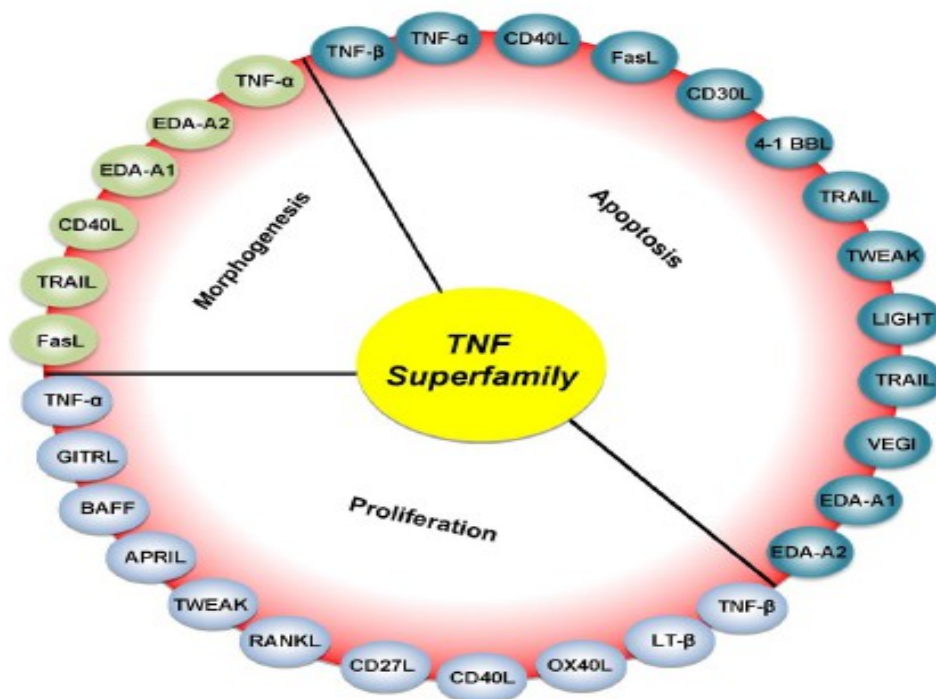
Antigen Processing and Presentation	
Class I antigen presentation pathway	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
LMP-2, LMP-7, MECL-1	IFN-γ-inducible, enzymatic proteasome subunits, which replace the constitutive proteasome β1, β5, and β2 subunits. May function to optimize peptide diversity and loading to class I MHC and thus alter epitopes presented to the immune system. LMP-2 and LMP-7 map to class II MHC, and multicatalytic endopeptidase complex-like-1 (MECL-1) is encoded outside the MHC
PA28α, PA28β	Proteasome activator (PA)28α:PA28β dimer is a nonenzymatic proteasome subunit, which alters the specificity of peptides generated to increase efficiency of class I MHC peptide delivery.
TAP-1, TAP-2	The transporter associated with antigen processing (TAP) is a heterodimer consisting of TAP-1 and TAP-2 subunits and belongs to the adenosine 5'-triphosphate-binding cassette transporter family. TAP functions as a transmembrane pump to transfer peptides from the proteasome into the endoplasmic reticulum (ER) lumen. It also aids in peptide delivery to class I MHC. TAP-1 and TAP-2 map to class II MHC.
Class I MHC heavy chain	The heavy chain associates with β ₂ -microglobulin to form the MHC class I complex (MHC I). MHC I displays foreign and self-peptides on the cell surface for immune surveillance by cytotoxic T cells. The class I heavy chain is encoded by the class I MHC locus.
β ₂ -microglobulin	Light chain that associates with the class I MHC heavy chain to form the MHC I. MHC I displays foreign and self-peptides on the cell surface for immune surveillance by cytotoxic T cells. The β ₂ -microglobulin light chain is not MHC-encoded.
Tapasin	Tapasin is a chaperone that aids in the retention of empty MHC I in the ER and peptide loading into MHC I peptide-binding cleft.
Class II antigen presentation pathway	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
α ₁ , α ₂ , β ₁ , β ₂ MHC II chains	Constituents of the heterodimeric MHC II. MHC II displays foreign and self-peptides on the cell surface for immune surveillance by CD4+ T cells. The MHC II α and β chains are encoded by the class II MHC locus.
Ii chain	The invariant (Ii) chain is a transmembrane chaperone, which traffics MHC II from the ER to the MHC II endosomal compartment (MIIC). An Ii-derived peptide, CLIP (class II-associated invariant chain peptide), binds to the MHC II peptide-binding groove to prevent inappropriate peptide binding.
DMA, DMB	The DMA:DMB dimer forms DM, a class II-like heterodimeric protein resident in the MIIC. DM functions to remove CLIP from the peptide-binding cleft of MHC II so that it is accessible for peptide loading. DM is encoded by the class II MHC locus.
Cathepsins B, H, L, CHITA	Lysosomal proteases implicated in peptide production for class II MHC loading. Class II transactivator (CHITA) is a transactivator with no DNA-binding motif. It is the limiting component of a complex that induces transcription of key genes involved in class II MHC induction, including constituents of the class II MHC complex, the Ii chain, and DM.
Antiviral Effect	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
PKR	Protein kinase dsRNA-regulated (PKR) is a serine/threonine kinase activated by dsRNA, which inhibits viral protein synthesis by phosphorylating the α subunit of eukaryotic translation initiation factor (eIF-2). PKR is also implicated in NF-κB activation, TNF-α mRNA splice regulation, induction of apoptosis, and regulation of Stat1 and Stat3 activity.
ADAR	The dsRNA-specific adenosine deaminase (ADAR) catalyzes the deamination of adenosine to form inosine on dsRNA substrates and thus may be responsible for the generation of "edited" viral mRNA. The cellular translational machinery treats inosine as guanosine, and thus, A → I editing of viral mRNA may cause mistranslation into nonfunctional viral proteins to inhibit viral replication.
GBP1, GBP2	The guanylate-binding proteins (GBP) are GTPases with antiviral properties that function by an unknown mechanism.

Antiproliferative Effect	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
PKR	PKR is an antiviral enzyme, which functions as a serine/threonine kinase when activated by dsRNA. PKR inhibits cellular proliferation by phosphorylating the α subunit of eIF-2, thereby halting protein synthesis. May also suppress c-myc function.
p21, p27	p21 and p27 are cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors of the Cip/Kip family. p21 and p27 inhibit the activity of CDK2 and CDK4, respectively, causing cell cycle arrest at the G1/S checkpoint.
Rb	IFN- γ inhibits the activity of the G1 cyclin-CDK complexes [via up-regulation of CDK inhibitors (CKIs), up-regulating CDK-activating kinase activity, and down-regulating CDC25A activity]. Decreased G1 cyclin-CDK activity results in suppression of retinoblastoma (Rb) phosphorylation, thereby increasing levels of the active (E2F-repressing) form of Rb and preventing transcription of E2F-dependent genes required for S phase.
p202	p202 is a strong cell cycle repressor that can bind to E2F and inactivate its DNA-binding activity, thereby preventing transcription of E2F-dependent genes required for S phase.
Mad1	Mad1 antagonizes c-myc function, thereby inhibiting proliferation. Mad1 competes with myc for max binding, forming the mad1:max heterodimer, which has similar DNA sequence specificity to myc:max but suppresses (instead of activating) transcription of genes required for S-phase progression. High levels of mad1 are often associated with differentiation.
Gene/protein down-regulated by IFN-γ	Function
c-myc	c-myc controls G1/S transition by activating cyclin-CDK complexes and inducing transcription of genes required for S phase. Expression of c-myc is induced by a number of growth factors and cytokines and is down-regulated by antiproliferative agents such as IFN- γ . IFN- γ regulates c-myc expression by Rb-dependent down-regulation of E2F activity, as well as Rb-independent pathways that may be a result of PKR action. c-myc is active when associated with max. c-myc activity is antagonized by mad1.
Apoptotic Effect	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
IRF-1	IRF-1 is a tumor-suppressor gene required for the induction of apoptosis by signals such as DNA damage. Many of the proapoptotic effects of IRF-1 are mediated by the IRF-1-induced caspase 1.
Caspase 1 (IL-1 β -converting enzyme)	Caspase-1 is a cysteine protease involved in the generation of bioactive IL-1 β and IL-18 and implicated in mediating macrophage apoptosis.
PKR	PKR is an antiviral enzyme that appears to mediate TNF- α -induced apoptosis. Mechanisms by which PKR affects apoptosis are still unclear but may involve induction of Fas.
DAPs	The death-associated proteins (DAP1-5) are mediators of IFN- γ -induced apoptosis by poorly defined mechanisms.
Cathepsin D	Mediates IFN- γ , Fas/apolipoprotein, and IFN- α -induced cell death by poorly defined mechanisms.
Fas/Fas ligand	IFN- γ may increase cellular sensitivity to apoptosis by up-regulating expression of Fas and Fas ligand.
TNF- α receptor	IFN- γ may promote cellular sensitivity to the proapoptotic effects of TNF- α by promoting surface expression of a TNF- α receptor on tumor cells.
Activation of Microbial Effector Functions	
Production of NO intermediates	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
iNOS/NOS2	The NOS enzymes (NOS1, iNOS, NOS3) catalyze the reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-dependent conversion of L-arginine to L-citrulline, forming NO as a by-product. Of these, iNOS is the only isoform inducible by cytokine and/or microbial stimulus.
Argininosuccinate synthetase	Argininosuccinate synthetase produces the L-arginine substrate required for the NO-liberating reaction catalyzed by iNOS.
GTP-cyclohydroxylase 1	Guanosine 5'-triphosphate (GTP)-cyclohydroxylase 1 supplies the tetrahydrobiopterin cofactor required for NO production by iNOS.
Production of reactive oxygen species (ROS)	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
gp91 ^{phox}	gp91 ^{phox} is a subunit of the NADPH oxidase, which associates with gp22 ^{phox} , gp47 ^{phox} , and gp67 ^{phox} to form the active complex capable of the generation of ROS during the respiratory burst.
gp67 ^{phox}	gp67 ^{phox} is a subunit of the NADPH oxidase found in the cytosol in resting cells. Upon cell activation, it translocates to the phagosome membrane and associates with gp22 ^{phox} , gp47 ^{phox} , and gp91 ^{phox} to form the active complex capable of the generation of ROS during the respiratory burst.
Other antimicrobial mechanisms	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
NRAMP1	The natural resistance-associated macrophage protein (NRAMP1) confers resistance to macrophage intracellular pathogens by largely unknown mechanisms.
FcR γ 1	Expression of the high-affinity Fc receptor (Fc γ RI) is increased in myeloid cells by IFN- γ stimulation. FcR γ 1 binds extracellular pathogens via IgG in the adaptive phase of the immune response.
C2, C4, Factor B	Complement proteins are secreted by macrophages and fibroblasts in response to IFN- γ . Complement functions to opsonize extracellular pathogen for receptor-mediated phagocytosis by mononuclear phagocytes.
Complement receptor CR3 (Mac-1)	Complement receptors of mononuclear phagocytes are up-regulated by IFN- γ to promote receptor-mediated phagocytosis of opsonized extracellular pathogens.
Immunomodulation, th Development, and Leukocyte Trafficking	
Gene/protein up-regulated by IFN-γ	Function
IL-12	NK cell activator and differentiation factor driving CD4+ cell development to a Th1 phenotype.
IFN-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)	Chemoattractant for monocytes and T cells.
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP)-1/JE (CCL2)	Chemoattractant for monocyte/macrophages.
MIG (CXCL9)	Chemoattractant for T cells.
MIP-1 α , MIP-1 β (CCL3, CCL4)	Chemoattractant for CD4+, CD8+, and memory T cells.
Regulated on activation, normal T expressed and secreted (RANTES; CCL5)	Chemoattractant for memory CD4+ T cells and monocyte/macrophages.
ICAM-1	Adhesion molecule-binding to lymphocyte function-associated antigen-1 and Mac1.
Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)	Adhesion molecule-binding to very late antigen-4.
B7.2	Surface molecule on APCs that provide costimulus for antigen-specific T cell activation.

Οι επιδράσεις της στην αύξηση των μορίων MHC(Major Histocompatibility Complex)class I,II στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα,η στρατολόγηση NK κυττάρων,η μετάβαση από την αρχική ενδογενή ανοσιακή απάντηση στην προσαρμοσμένη στο παθογόνο ανοσιακή απάντηση,η εντατικοποίηση της αντίδρασης των μακροφάγων στα μόρια των βακτηρίων όπως το LPS,η θετική πλειότροπος δράση στην εξωκύτωση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου(αναπνευστική έκρηξη),η μείζονα θέση της στην αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων και ενδοκυττάρων μικροβίων,καθώς και η ανοσολογική εποπτεία έναντι κακοηθειών ή αυτοανώσεων εκδηλώσεων,υπογραμμίζει την ισχυρή βιολογική σημασία της ιντερφερόνης γ.

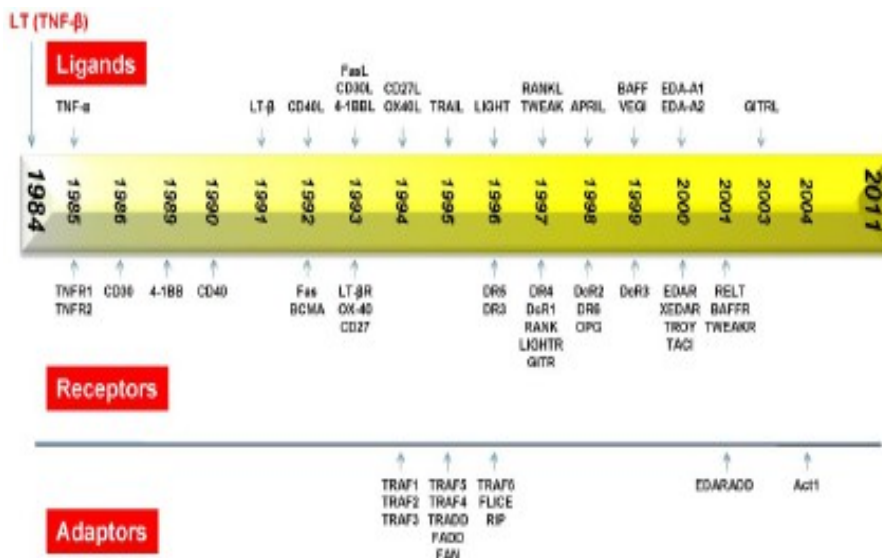
4.6 TNF

Η υπερικογένεια των παραγόντων νέκρωσης όγκων (TNF) αποτελείται από 19 μόρια και 29 υποδοχείς και ο ρόλος τους έχει αναλυθεί εκτεταμένα τα τελευταία χρόνια.



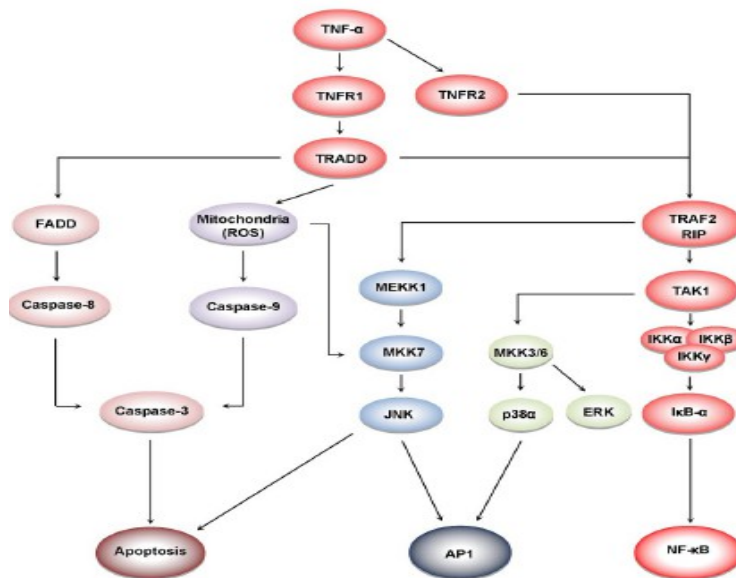
Η υπερικογένεια των μορίων TNF

Τα πρώτα μόρια που ανακαλύφθηκαν ήταν αυτά του TNFα και TNFβ το 1984 ως μόρια με σημαντική δράση εναντίων όγκων,ωστόσο οι ισχυρές προφλεμονώδεις ιδιότητες τους εμπόδισαν την χρήση τους σε ασθενείς.Οι πρώτοι υποδοχείς ανακαλύφθηκαν το 1994.



Η χρονική εξέλιξη της ανακάλυψης μορίων και υποδοχέων της υπερικογένειας.

Το γεγονός ότι υπάρχουν 19 μόρια και 29 υποδοχείς σημαίνει ότι κάποια από τα μόρια συνδέονται σε περισσότερους από έναν υποδοχείς. Πράγματι για παράδειγμα ο TNF α συνδέεται τόσο με τον υποδοχέα του TNF 1 και 2 (TNFR1, TNFR2). Στα Β λεμφοκύτταρα ο BFF συνδέεται με 3 διαφορετικούς υποδοχείς (TACI, BCMA, BAFFR). Οι υποδοχείς των μορίων της υπερικογένειας γενικά χωρίζονται σε δύο ομάδες, με την μια ομάδα να φέρει κυτταροπλασματική περιοχή 45 αμινοξέων που καλείται Death Domain (DD) μπορεί να επάγει σήματα που προκαλούν κυτταρικό θάνατο, ενώ η άλλη ομάδα δεν φέρει την συγκεκριμένη περιοχή.¹⁰⁸⁻¹¹⁴



Επαγωγή σήματος από τον TNF α

Symbol	Ligand (alias)	Cellular expression	Symbol	Receptor (alias)	Cellular expression
TNFSF1	TNF- β (LT- α)	NK, T, and B cells	TNFRSF1A	TNFR1 (DR1)	Hematopoietic and immune cells
			TNFRSF1B	TNFR2	Immune and endothelial cells
TNFSF2	TNF- α	Macrophages and NK, T, and B cells	TNFRSF1A/B	TNFR1/2	Immune and endothelial cells
TNFSF3	LT- β	Activated CD4 ⁺ T cells and T, DC, and NK cells	TNFRSF3	LT- β R	NK cells, CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells
TNFSF4	OX40L (CD252, gp94)	B and T cells, DCs, endothelial and smooth muscle cells	TNFRSF4	OX40 (CD134)	Activated CD4 ⁺ T cells and neutrophils
TNFSF5	CD40L (CD134, gp89)	Activated CD4 ⁺ T lymphocytes, NK cells, mast cells, basophils, and eosinophils	TNFRSF5	CD40 (μ 50)	B cells, monocytes, DCs, and thymic epithelium, Reed-Stenberg cells
TNFSF6	FasL (CD95L, Apo1L)	Activated splenocytes, thymocytes, nonlymphoid tissues, and NK cells	TNFRSF6	Fas (CD95, Apo1, DR2)	Epithelial cells, hepatocytes, activated mature lymphocytes, and transformed cells
			TNFRSF6B	DcR3	Lung and colon cells
TNFSF7	CD27L (CD70)	NK, T, B, and mast cells, smooth muscle and thymic epithelial cells	TNFRSF7	CD27	Hematopoietic progenitors, and CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells
TNFSF8	CD30L (CD153)	Activated T cells, B cells, and monocytes, granulocytes, and medullary thymic epithelial cells	TNFRSF8	CD30	Reed-Stenberg cells
TNFSF9	4-1BBL	APCs (B cells, macrophages, and DCs), mast cells	TNFRSF9	4-1BB (CD137, IIA)	T, NK, and mast cells, and neutrophils
TNFSF10	TRAIL (Apo2L)	NK and T cells, DCs	TNFRSF10A	TRAILR1 (DR4, Apo2)	Most normal and transformed cells
			TNFRSF10B	TRAILR2 (DR5)	Most normal and transformed cells
			TNFRSF10C	TRAILR3 (DcR1)	Most normal and transformed cells
			TNFRSF10D	TRAILR4 (DcR2)	Most normal and transformed cells
			TNFRSF11B	OPG (OCIF)	Most normal and transformed cells
TNFSF11	RANKL (TRANCE, OPGL, ODF)	T cells, thymus, and lymph nodes	TNFRSF11A	RANK (TRANCE)	Osteoclasts, osteoblasts, and activated T cells
			TNFRSF11B	OPG (OCIF)	Osteoclast precursors, endothelial cells, and others
TNFSF12	TWEAK (Apo3L)	Monocytes	TNFRSF12A	TWEAKR (FN14)	Endothelial cells and fibroblasts
TNFSF13	APRIL (TALL-2, TRDL-1)	Macrophages, lymphoid cells, and tumor cells	TNFRSF13A/17	BCMA	B cells, PBLs, spleen, thymus, lymph nodes, liver, and adrenals
			TNFRSF13B	TAC1	B cells, activated T cells, PBLs, spleen, thymus, and small intestine
TNFSF13B	BAFF (BLYS, THANK)	T cells, monocytes, macrophages, and DCs	TNFRSF13B	TAC1	B cells, activated T cells, PBLs, spleen, thymus, and small intestine
			TNFRSF13C	BAFFR	B cells, resting T cells, PBLs, spleen, lymph nodes
			TNFRSF17	BCMA	B cells, resting T cells, PBLs, spleen, lymph nodes
TNFSF14	LIGHT (HVEM, LT- γ)	T cells, granulocytes, monocytes, and DCs	TNFRSF14	LIGHTR (HVEM)	T and B cells, monocytes, and lymphoid cells
			TNFRSF3	LT- β R	Nonlymphoid hematopoietic and stromal cells
TNFSF15	VEG1 (TL1A)	Endothelial cells	TNFRSF25	DR3	NK cells, CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells
		APCs (B cells, macrophages, and DCs)	TNFRSF6B	DcR3	Activated T cells
TNFSF16	GITRL	HUVECs	TNFRSF18	GITR (AITR)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ T cells
	EDA-A1	Skin		EDAR	Ectodermal derivative
	EDA-A2	Skin		XEDAR	Ectodermal derivative, embryonic hair follicles
N			TNFRSF19	TROY (TAJ)	Embryo skin, epithelium, hair follicles, and brain
N			TNFRSF19L	REL1	Lymphoid tissues, hematopoietic tissues
N			TNFRSF21	DR6	Resting T cells
N			TNFRSF16	NGFR (CD271)	Neuronal axons, Schwann cells, perineural cells

19 μόρια της υπερικογένειας με τους υποδοχείς του και τις κύριες βιολογικές δράσεις.

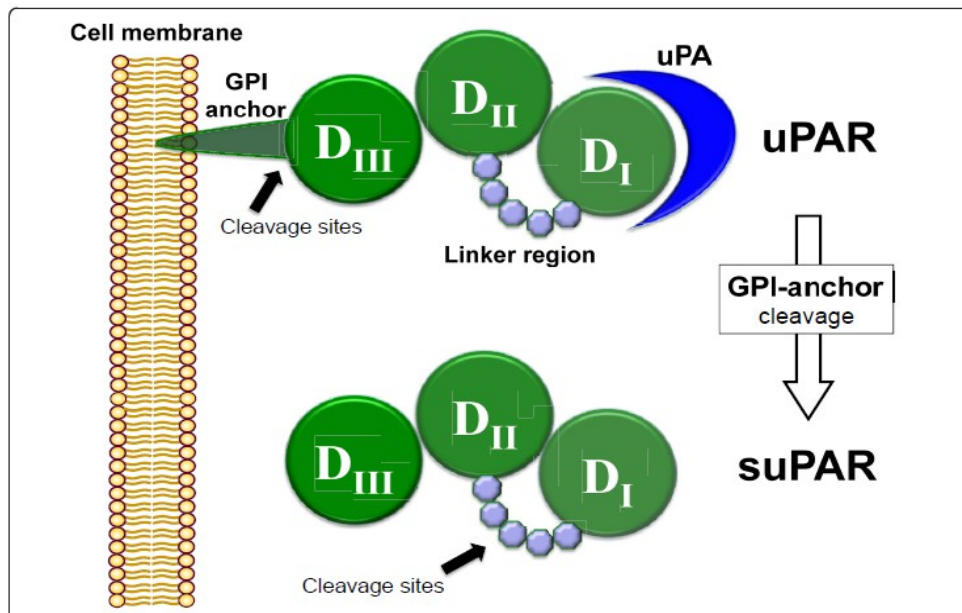
Η επαγωγή σήματος από τον TNF α οδηγεί σε ενεργοποίηση 5 διαφορετικών οδών, την ενεργοποίηση του NF- κ B μέσω του TNFR2, οδού απόπτωσης, ενεργοποίηση ERK (extracellular signal regulated kinase), p38MAPK (p38 mitogen activated protein kinase) και JNK¹¹⁵⁻¹¹⁹. Η συμμετοχή του TNF α στην παθοφυσιολογία διαφορετικών οντοτήτων είναι πολυποίκιλη. Ο TNF α έχει ογκογενετικές ιδιότητες μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF- κ B, καθώς σε πολλές περιπτώσεις καρκίνου (ωθήκη, μαστός) καρκινικά κύτταρα παράγουν συνέχεια TNF α με αποτέλεσμα συνεχή ενεργοποίηση NF- κ B, γεγονός που προσδίδει πλεονέκτημα επιβίωσης στον όγκο^{123,124}. Ταυτόχρονα εμπλέκεται σε ανάπτυξη νευρολογικών/ψυχιατρικών νόσων¹²⁰⁻¹²² όπως η επιληψία, νόσος Alzheimer, νόσος Parkinson, πολλαπλή σκλήρυνση, διπολική διαταραχή μέσω παραγωγής TNF α από μικρογλοιακά κύτταρα στον εγκέφαλο. Ενέχεται στην παθοφυσιολογία ανάπτυξης πνευμονολογικών ασθενειών όπως το άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σύνδρομο ARDS. Οι έντονες προφλεγμονώδεις δράσεις του και η ικανότητα του να αποφωσφορυλιώνει του υποδοχέα ινσουλίνης 1 οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία. Κυρίαρχη η θέση του και στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων όπως νόσος Crohn, ΣΕΛ (συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος), Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση και πολλαπλή σκλήρυνση.¹²⁵ Μελέτες σε knock out ποντίκια για τον TNF β οδήγησαν σε ελλείματα ανάπτυξης δευτεροπαθών λεμφικών οργάνων και διαταραχής αρχιτεκτονικής του σπληνός, ενώ knock out ποντίκια για τον TNF α περιέργως οδήγησαν σε φυσιολογική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος χωρίς καμμία επίδραση στην ικανότητα φαγοκυττάρωσης των μακροφάγων, ενώ ήταν και αρκετά ανθεκτικά σε θανατηφόρες δόσεις LPS. Τέλος την τελευταία δεκαετία αναγνωρίστηκαν μεταλλάξεις μορίων της υπεροικογένειας του TNF και των υποδοχέων τους που συνδέονται με συγκεκριμένο φαινότυπο ασθενειών.



Μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί συνδεόμενοι με ιδιαίτερα κλινικά σύνδρομα

4.7 suPAR

Το σύστημα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου-ουροκινάσης αποτελείται από μια πρωτεάση, τον υποδοχέα (uPAR) και διάφορους αναστολείς. Το uPAR εκκράζεται σε πλείαδα κυττάρων όπως ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα/μονοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα. Μετά από αποκοπή από την κυτταροπλασματική μεμβράνη βρίσκεται σε διαλυτή μορφή (suPAR) σχεδόν στο σύνολο των σωματικών υγρών σε τρεις μορφές (I-III, II-III, I).



Το suPAR εμφανίζεται μετά από αποκοπή του uPAR από την μεμβράνη.

suPAR _{III}		Full length - GPI anchor	~55-60 (35) ^{[4][5]}	Soluble
suPAR _{II-III}		Cleaved - GPI anchor	~40-45 (27) ^{[6][7]}	Soluble
suPAR _I		Cleaved - GPI anchor	~16 (9) ^[8]	Soluble

Το suPAR κυκλοφορεί σε 3 μορφές

Το γονίδιο για το uPAR βρίσκεται στη θέση του χρωμοσώματος 19q13.2 και αποτελείται από 313 αμινοξέα που εμφανίζουν 3 επαναλήψεις DI, DII, DIII (θέσεις 1-92, 93-191, 192-282 αντίστοιχα).

Ο suPAR παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως μόριο καθότι παρόλο που θα μπορούσε απλώς να θεωρηθεί ως προϊόν αποδόμησης του κύριου υποδοχέα (uPAR), αποδείχτηκε ότι διατηρεί όλες τις θέσεις σύνδεσης με τον υποδοχέα της μεμβράνης αποτελώντας επί της ουσίας ένα ισχυρό

χημειοτακτικό παράγοντα με ίδια βιολογική δράση με τον υποδοχέα της μεμβράνης. Η βιολογική σημασία της κυκλοφορίας τριών διακριτών μορφών του suPAR (I-III, II-III, I) δεν έχει αποκρυπτογραφηθεί εντελώς αλλά φαίνεται ότι κυρίως η μορφή II-III προέρχεται κυρίως από τους υποδοχείς μεμβράνης των ουδετεροφίλων και όχι από την περαιτέρω διάσπαση της μορφής I-III και είναι αυτό που κυρίως εμπλέκεται στην φλεγμονώδη διαδικασία. Επίσης η μορφή I βρίσκεται σε αυξημένη ποσότητα σε ούρα ασθενών με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία με υψηλό ποσοστό βλαστών στην κυκλοφορία αλλά παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια με το uPA.¹²⁶⁻¹²⁹

Το σύστημα uPA/uPAR κατέχει σημαντικό ρόλο στην μετανάστευση μέσω του ενδοθηλίου κυττάρων του ανοσοποιητικού σε απάντηση σε χημειοτακτικά μόρια όπως έχει αποδειχθεί σε knockout ποντίκια για το uPA τα οποία εμφανίζουν έντονη αδυναμία ανάπτυξης φλεγμονώδους απάντηση λόγω μειωμένης μετανάστευσης κυρίως ουδετεροφίλων μετά από ενέσιμη χορήγηση παθογόνων. Τα επίπεδα suPAR θεωρείται ότι ανακλούν το επίπεδο φλεγμονώδους αντίδρασης σε παθογόνα. Υψηλά επίπεδα suPAR έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές λοιμώξεις καθώς και σε αυτοάνοσα νοσήματα και κακοήθειες. Μάλιστα σε ασθενείς με HIV έχει τόσο ισχυρή προγνωστική σημασία όσο και τα επίπεδα CD4+ λεμφοκυττάρων.

Το μόριο suPAR είναι ιδιαίτερα ελκυστικό για την χρήση του ως βιοδείκτης λόγω των σχετικά σταθερών επιπέδων του σε υγιείς δότες χωρίς διακυμάνσεις κατά την διάρκεια της ημέρας. Οι μελέτες για την προσπάθεια ανάδειξης του σε προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με SIRS/σήψη είναι πολλές.¹³⁰⁻¹³⁹

Type	Pathology	Patients	Period	Main results	Comments
Prospective	Suspected sepsis	156 adult, samples taken at ED admission	12 months	AUC bacterial sepsis: suPAR 0.5, PCT 0.72 CRP 0.81	
Retrospective	CCHF	100 infected adult pts vs volunteers. Samples taken at hospital admission	2006-2009 38 months	Patients (6.2 ± 4.2 ng/ml) versus controls (2.3 ± 0.6 ng/ml), $P < 0.0001$. Cut-off 3.06 ng/ml AUC 0.94 (PPV 95%, specificity 92%)	No other infections studied
Prospective	CNS infection	183 adults, samples taken at admission	1988 to 2002	Higher CSF levels in infected patients and in patients with purulent meningitis versus those with lymphocytic meningitis ($P < 0.001$)	Low sensitivity and specificity (69% and 71%) with cut-off value of 1.50 mcg/l
Prospective	Critical illness medical ICU	273 adults, 197 septic patients, samples taken at ICU admission	Undefined	AUC sepsis suPAR 0.615 PCT 0.857 CRP 0.780	Correlation with renal and hepatic function
Prospective	Critical illness medico-surgical ICU	152 adults, 55 septic patients. Samples taken at ICU admission	December 2010 to March 2011	AUC sepsis 0.75 (95% CI 0.66 to 0.83); correlation with CRP in global population ($r = 0.48$), not in septic patients ($r = 0.18$)	Preliminary data

Type	Pathology	Patients	Period	Main results	Comments
Retrospective	HIV	314 adults, samples taken at enrollment	1991 to 1992	Range of suPAR levels 1.15 to 15.60 ng/ml. Low (< 3.28 ng/ml), medium (3.28-4.19 ng/ml) and high (> 4.19 ng/ml) suPAR levels related to increasing risk of AIDS-related death. Hazard ratio for death was 2.2 for medium suPAR levels (vs low) and 4.7 for high suPAR levels	Samples were not all obtained at enrollment
Retrospective	Mycobacterium tuberculosis	262 adults, samples taken at enrollment in a cohort based on suspicion of active tuberculosis 8 month-follow-up for 101 patients	1996 to 1998	Elevated levels in active TB. 1.25 increase in mortality per ng increase in suPAR.	Not all patients were followed-up
Prospective	HIV	59 healthy individuals + 99 HIV patients. Samples taken at study inclusion-median time from first positive HIV antibody test was 8 (5 to 9) years	2000 to 2001	Higher levels predicted increased mortality risk. suPAR(I-II) and (I-III) are independent predictors of mortality	Measurement of suPAR (I-II),(I-III) and (I) forms
Prospective	Malaria	645 African children with clinical symptoms of malaria: 478 had malaria. 14 healthy children as controls. Samples taken at hospital admission.	June to August of 2000 and 2001	Highest concentrations in non-survivors (11) or with complicated malaria. 1 ng/mL increase in suPAR concentration was associated with increased mortality (OR 1.42)	Low platelet count and hemoglobin level, high neutrophil count were independent predictors of high plasma concentration of suPAR
Prospective	HIV	293 adults. Samples taken at enrollment for antiretroviral treatment	Sept 2002 to Feb 2005 5 month follow-up after enrollment	Significantly higher suPAR levels in non survivors. Log10 suPAR strongly associated with death	No discriminatory cut-off point to provide clinically useful information
Retrospective	CCHF	100 adults, samples taken at hospital admission	2006 to 2009 38 months	Cut-off value of 10.6 ng/ml AUC 0.97	Only 5/100 deaths No comparison with other infections
Retrospective sample analysis	Suspected sepsis 64% bacterial infection	151 adults, samples taken at ED admission	12 months	Mortality: suPAR AUROC 0.80 (sensitivity 89%, specificity 63%, 95% CI 0.69-0.92). suPAR and age AUROC 0.92 (sensitivity 100%, specificity 78%, 95% CI 0.86-0.97)	PCT and CRP had no prognostic value
Prospective	CNS infection	183 adults. Samples taken at admission	1988 to 2002	Positive correlation of CSF suPAR levels with prognosis; cut-off 3.1 mcg/l had OR for death of 11.9 (95% CI 1.4-106)	Multivariate analysis was not possible due to small number of deaths
Multicenter prospective study	<i>S. Pneumonia</i> bacteremia	141 adults. Samples taken at hospital admission	1999 to 2001; 21 months	Higher suPAR levels in patients compared to healthy volunteers (median 5.5, range 2.4 to 21.0 ng/ml). Levels > 10 ng/ml independent predictor of mortality (OR 13, specificity 95%, sensitivity 38%, NPV 88%, PPV 60%)	Logistic multivariate regression analysis
Prospective cohort study	Bacteremia	132 adults. Samples taken at day 1 after the first positive blood culture	June 1999 to Feb 2004	11 ng/ml AUROC 0.84 (95% CI 0.76 to 0.93, sensitivity 83%, specificity 76%). Higher levels associated with disease severity. OR for mortality 16.1 (95%CI 4.3 to 59.9-logistic regression analysis)	Plasma samples were not taken at admission
Retrospective sample analysis	<i>S. aureus</i> bacteremia	59 adults. Samples taken on day 3, after positive blood culture		suPAR AUROC for mortality 0.754 (95% CI 0.615 to 0.894, $P = 0.003$) CRP AUROC 0.596. Cut-off 9.25 ng/ml	Plasma samples not taken at admission
Prospective	Critical illness medical ICU	273 adults, 197 septic. Samples taken at ICU admission	Undefined	Correlation of suPAR levels with APACHE II score ($r = 0.345$, $P < 0.001$), SOFA score ($r = 0.337$, $P = 0.004$), SAPS II score ($r = 0.271$, $P = 0.004$) and the need for VP and MV. Unadjusted OR for mortality 1.07 (95% CI 1.02 to 1.11) Cut-off value for mortality 8 ng/ml (day 1) to 13 ng/ml (day 3)	AUROC for ICU/overall survival larger (0.68/0.64) than CRP (0.52/0.53), PCT (0.55/0.55) and APACHE II (0.54/0.60), smaller than SAPS2 (0.81/0.74)
Prospective	Critical illness, medico-surgical ICU	152 adults, 55 septic. Samples taken at ICU admission	December 2010 to March 2011	Cut-off value 6 ng/ml (sensitivity 63%, specificity 60%). AUROC for mortality 0.71 (95% CI 0.60 to 0.81) in overall population, in septic patients 0.68 (95% CI 0.47 to 0.88)	Preliminary data

Στις περισσότερες των μελετών χαμηλά επίπεδα suPAR τις πρώτες ημέρες νοσηλείας συνδεόταν με υψηλότερη επιβίωση ,ενώ επίσης υψηλότερα επίπεδα συνδεόταν με βαρύτερη νοσηρότητα και υψηλότερα APACHE και SOFA scores,παρόλο αυτή η στατιστική δύναμη του μορίου προγνωστικά για την επιβίωση παραμένει όχι ισχυρή. Ταυτόχρονα αναδείχθηκε η πιθανή σημασία παρακολούθησης των επιπέδων suPAR ως δείκτη ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία. Αν και η χρήση του suPAR ως βιοδείκτη δεν έχει προς το παρόν αποδειχθεί ανώτερη από τους ήδη υπάρχοντες (CRP,PCT)

Ability to predict	Parameter	AUC (95 % CI)	Cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	
General intensive care unit population	suPAR	0.67 (0.54–0.80)	–	–	–	
ICU mortality	CRP	0.54 (0.40–0.68)	–	–	–	
	PCT	0.58 (0.46–0.71)	–	–	–	
	SAPS II	0.83 (0.74–0.91)	–	–	–	
	APACHE II	0.60 (0.45–0.74)	–	–	–	
Long-term mortality*	suPAR	0.67 (0.55–0.78)	–	–	–	
	CRP	0.55 (0.43–0.67)	–	–	–	
	PCT	0.62 (0.50–0.74)	–	–	–	
	SAPS II	0.73 (0.62–0.84)	–	–	–	
Patients with infectious diseases ^b	APACHE II	0.63 (0.51–0.75)	–	–	–	
	suPAR	0.80 (0.69–0.92)	6.61 µg/L	89	63	
30-Day mortality	sTREM-1	0.69 (0.52–0.86)	9.00 µg/L	100	36	
	MIF	0.65 (0.46–0.84)	1.27 µg/L	78	54	
	suPAR + age	0.92 (0.86–0.97)	3.43	100	78	
	suPAR + sTREM-1 + MIF	0.84 (0.70–0.98)	2.40	67	93	
	suPAR + sTREM-1 + MIF + age	0.93 (0.88–0.98)	3.40	100	81	
	SAPS II	0.89 (0.80–0.98)	22.5	100	68	
	SOFA	0.80 (0.65–0.94)	4.5	44	95	
	suPAR + SAPS II	0.93 (0.86–1.00)	–	–	–	
	suPAR	0.69 (0.57–0.81)	6.61 µg/L	68	64	
	sTREM-1	0.69 (0.58–0.80)	9.00 µg/L	95	38	
180-Day mortality	MIF	0.54 (0.39–0.68)	0.81 µg/L	42	72	
	suPAR + age	0.86 (0.79–0.94)	4.62	79	83	
	suPAR + sTREM-1 + MIF	0.72 (0.59–0.84)	1.87	58	83	
	suPAR + sTREM-1 + MIF + age	0.87 (0.79–0.94)	4.55	79	84	
	SAPS II	0.91 (0.86–0.96)	22.5	100	73	
	SOFA	0.75 (0.64–0.86)	1.5	74	61	
	suPAR + SAPS II	0.92 (0.87–0.97)	–	–	–	
	Bacteremic patients	suPAR	0.75 (0.62–0.89)	9.25 ng/ml	79	68
	1-Month mortality	CRP	0.60 (0.44–0.75)	–	–	–
		suPAR	0.80 (0.62–0.90)	8.3 ng/mL	71	78
Hospital mortality	suPAR	0.80 (0.62–0.90)	8.3 ng/mL	71	78	
	CRP	0.76 (0.59–0.86)	1360 nmol/L	82	69	

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ

5.1 Ιντερλευκίνη 10.

Στην εποχή μας είναι γνωστό ότι αρκετές από τις σοβαρές επιπλοκές του συνδρόμου SIRS/σήψης οφείλονται μάλλον στην διατήρηση αυξημένων επιπέδων αντίδρασης από το ανοσολογικό σύστημα εναντίων των παθογόνων και όχι τόσο από τα παθογόνα αυτά καθ'αυτά. Για το λόγο αυτό ο οργανισμός στα πλαίσια επαναφοράς της ομοιόστασης διαθέτει ανοσορυθμιστικούς μηχανισμούς για την έγκαιρη μείωση του επιπέδου της φλεγμονώδους αντίδρασης.

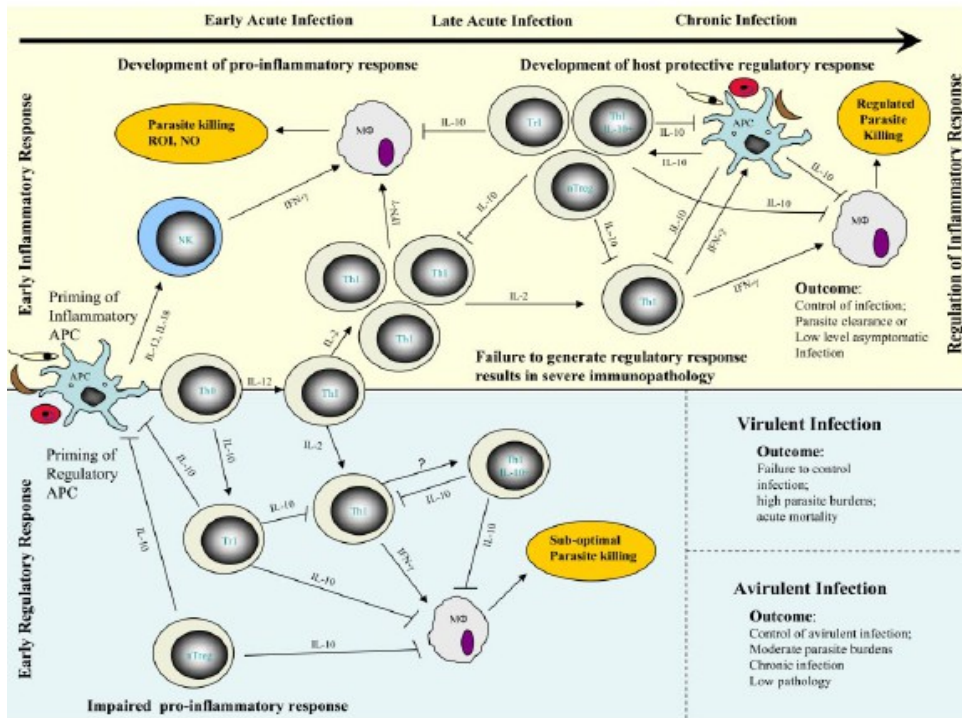
Η ιντερλευκίνη 10 αποτελεί την σημαντικότερη ανοσορυθμιστική/ανοσοκατασταλτική κυταροκίνη. Αρχικά περιγράφηκε ως προϊόν των Th2 CD4+ βοηθητικών λεμφοκυττάρων, που εμπόδιζε την εκπτυξη και παραγωγή κυτοκινών από τα Th1 CD4+ βοηθητικά λεμφοκύτταρα. Σήμερα γνωρίζουμε ότι παράγεται επίσης από μακροφάγα, δένδριτικά κύτταρα, B και T λεμφοκύτταρα με κύρια δράση στα μονοκύτταρα/μακροφάγα και κυρίως την καταστολή της

έκφρασης μορίων MHC class II (Major Histocompatibility complex II) μέσω της καταστολής/αδρανοποίησης έκφρασης του B7-1/B7-2 co-stimulatory μορίου στην κυτταρική μεμβράνη και μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την παραγωγή πλειάδας προφλεγμονωδών κυτοκινών(IL-1 , IL-6, IL-12, IL-18, MCP1, MCP5, RANTES, IL-8, IP-10, TNF, MIP-2).¹⁴⁰⁻¹⁴²

Protozoa			
<i>Toxoplasma gondii</i>	Th1, DC, MΦ	Th1, APC suppression; inhibits IL-12, TNF-α, IFN-γ	↑ Immunopathology; ↑ TNF-α, IFN-γ
<i>Leishmania</i> spp.	nTreg, Tr-1 Th1, DC, MΦ	Th1 suppression, parasite persistence, memory development; reduced IL-2 and IFN-γ	↑ IFN-γ; ↑ parasite clearance; ↓ memory responses
<i>Plasmodium</i> spp.	nTreg, Th1/Tr1, DC, MΦ	Th1 suppression; reduced IL-12 and IFN-γ	↑ TNF-α, IFN-γ; ↑ parasite clearance; ↑ mortality; ↑ immune pathology/CM
<i>Trypanosoma cruzi</i>	CD4 T cells, MΦ	Inhibits NO, TNF-α, IL-12 and IFN-γ; reduces pathology; inhibits parasite killing	Severe pathology; ↑ TNF-α, IFN-γ; ↑ parasite clearance
Bacteria			
<i>Mycobacteria</i> spp.	T cell, DC	Suppresses MΦ and DC IL-12, NO, TNF-α production	↑ Airway inflammation; ↑ IFN-γ; ↓ bacterial load
<i>Listeria monocytogenes</i>	MΦ	Inhibits MΦ bacteria killing	↓ Bacterial load; ↓ Ag specific T cells and memory
<i>Helicobacter</i> spp.	nTreg, Tr1	Suppresses Th1 IFN-γ	↓ bacterial load, ↑ colitis
<i>Bordetella</i> spp.	DC, Tr-1	Suppresses IL-12 from APC	↑ T cell proliferation; ↑ IFN-γ in vitro
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Tr1	Suppresses IL-12; induces granzyme B	ND
Nematode			
<i>Schistosoma mansoni</i>	nTreg, innate cells	Th2 suppression; Th1 cytokine (IFN-γ) and proliferation suppression; increased CCR8 expression on CD4	↑ Immunopathology (granuloma) and mortality
<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	DC, T cell (non-Treg)	Suppresses IFN-γ; increases IL-4	↑ IFN-γ; ↓ IL-4; no suppression of <i>Citrobacter rodentium</i> -induced colitis
Virus			
HIV	MΦ, CD8 T cell	Suppresses cytotoxicity and IL-2	↑ Monocyte IL-6, TNF-α and IFN-γ
Hepatitis	MΦ, nTreg	Suppresses PBMC IFN-γ and mononuclear IL-12	↑ IFN-γ in vitro; ↓ lesion severity
HSV-1	nTreg	Suppresses IFN-γ and IL-2, T cell migration, and Ag-specific T cell numbers	ND
LCMV	nTreg, DC	Suppresses TNF-α, IL-2, CTL activity	↓ Lymphopenia; ↑ IFN-γ; ↑ CD8 ⁺ T cells; ↑ viral clearance; ↑ memory
MCMV	Th1	Th1 suppression, down-regulation of MHC II	↓ Viral load; ↑ MHCII expression
Fungus			
<i>Candida albicans</i>	DC, nTreg	DC induce nTreg; control immunopathology and develop memory	↓ nTreg activation and expansion

Οι ανοσορυθμιστικές ιδιότητες της IL10 αναλόγως παθογόνων

Είναι εμφανές ότι η βιολογική δράση της IL10 εξετάται σε μεγάλο βαθμό από το είδος του παθογόνου, τον τύπο κυττάρων από τον οποίο παράγεται καθώς και του χρονικού σημείου κατά την διάρκεια εκδήλωσης της φλεγμονώδους διαδικασίας.¹⁴³



Σχηματικά όπως φαίνεται στο ανωτέρω σχήμα σε μια παρασιτική λοίμωξη ,πρώιμη για παράδειγμα στροφή προς παραγωγή IL10 οδηγεί σε μη ανάπτυξη φλεγμονώδους αντίδρασης , αυτό οδηγεί σε ανεξέλεγκτη ανάπτυξη παρασίτων και ιστικής βλάβης(γαλάζιο μέρος). Αντίθετα σε φυσιολογικές συνθήκες μετά την ανάπτυξη της πρώιμης και όψιμης φλεγμονώδους αντίδρασης ακολουθεί η ανάπτυξη της ανοσορυθμιστικής φάσης με παραγωγή IL10 για τον έλεγχο της ιστικής βλάβης μετά από απομάκρυνση του παθογόνου.

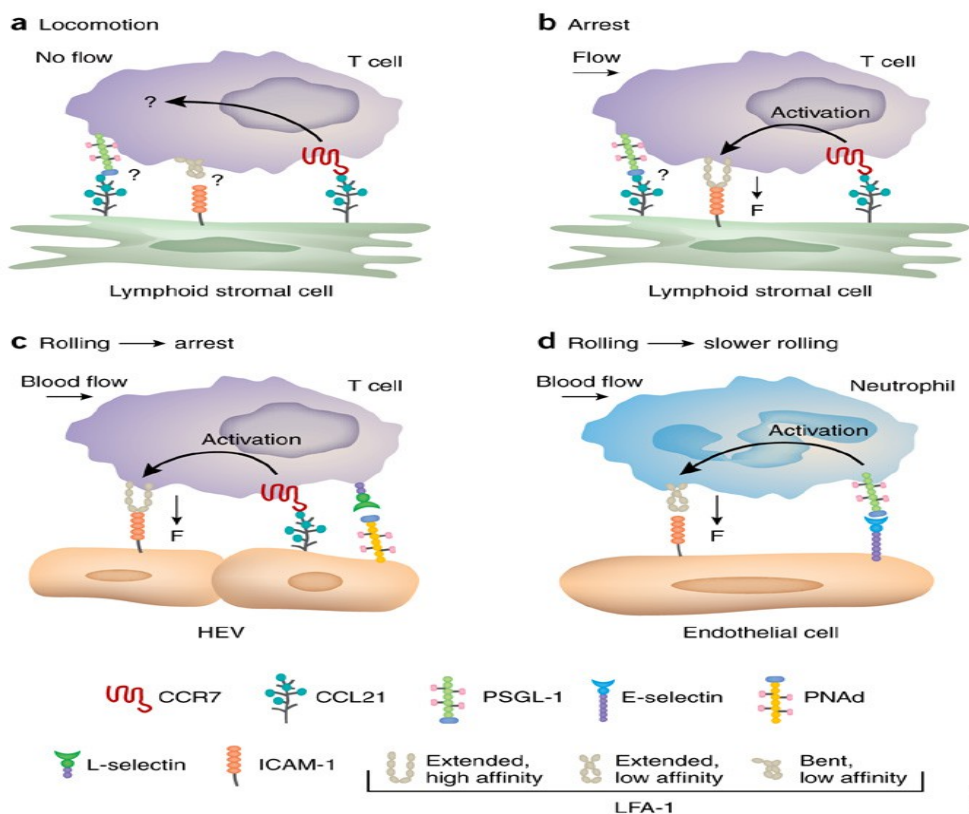
6.1 ICAM-VCAM

Το Διακυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης 1 (Intercellular Adhesion Molecule1, ICAM-1) γνωστό επίσης και ως CD54, είναι ένα μέλος της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών και λειτουργεί σαν σύνδεσμος για το LFA-1, ενός συμπλόκου που είναι μέλος της λευκοκυτταρικής οικογένειας των ιντεγκρινών, των υποδοχέων κυττάρου-κυττάρου και κυττάρου-θεμέλιας ουσίας. Αυτή η οικογένεια αποτελείται από τις γλυκοπρωτεΐνες προσκόλλησης των λευκοκυττάρων LFA-1 που διαμεσολαβούν στην προσκόλληση των λεμφοκυττάρων και το Mac-1 το οποίο μεσολαβεί για την προσκόλληση των κοκκιοκυττάρων.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷

Το ICAM-1 είναι μία γλυκοπρωτεΐνη απλής αλύσου με ένα πολυπεπτιδιακό πυρήνα 55 kD, που μπορεί να εκφραστεί σε μη αιμοποιητικά κύτταρα πολλών σειρών, όπως τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου, άλλα επιθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες και σε αιμοποιητικά κύτταρα όπως τα μακροφάγα των ιστών, διεγερμένους με μιτογόνο T-λεμφοβλάστες, B-κύτταρα του βλαστικού κέντρου και τα δενδριτικά κύτταρα στις αμυγδαλές, τους λεμφαδένες και τις πλάκες Peyer. Το ICAM-1 μπορεί να εκφραστεί σε ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα από φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως η IL-1, το TNF-α και η IFN-γ μέσα σε λίγες ώρες και συσχετίζεται με τη διείσδυση των λεμφοκυττάρων στις φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Το ICAM-1 φαίνεται να είναι ο αρχικός δείκτης των φλεγμονωδών αντιδράσεων και εκφράζεται πριν από, και σε μεγαλύτερο βαθμό από το HLA-DR. Ο ρόλος του ICAM-1 ως βιολογικός δείκτης έχει αποδειχθεί για έναν αριθμό διαφορετικών ενδείξεων και παθολογικών καταστάσεων. Η αύξηση του ICAM-1 στην αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών είναι υπεύθυνη για την πρόσληψη των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων και την παθογένεση της αλλεργικής ρινίτιδας. Στην αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, το ICAM-1 στα κερατινοκύτταρα επάγεται 4 ώρες μετά την εφαρμογή του αλλεργικού τεστ. Σε καρκίνο της ουροδόχου κύστης, υπάρχει μια άμεση συσχέτιση μεταξύ της σταθερής έκφραση του ICAM-1 και του ιστοπαθολογικού βαθμού διαφοροποίησης του όγκου. Σε ορούς ασθενών με καρκίνο του γαστρεντερικού και με μετάσταση στο ήπαρ, υπάρχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα sICAM-1 σε σχέση με εκείνα ασθενών χωρίς μετάσταση. Το ICAM-1 εκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα σε μυελοειδείς καθώς και σε B λεμφοειδείς κακοήθειες. Σε λεμφοϊπερπλαστικές διαταραχές, το ICAM-1 σχετίζεται με το βαθμό κακοήθειας. Στην σχετιζόμενη με HTLV-1 μυελοπάθεια και στην λευχαιμία T-κυττάρων των ενηλίκων, το sICAM-1 στον ορό είναι αυξημένο. Ασθενείς με κακόηθες μελάνωμα έχουν αυξημένα σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα του sICAM-1 στον ορό και τα οποία έχουν προγνωστική σημασία. Σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις sICAM-1 ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Στην τροπική ελονοσία, το ICAM-1 χρησιμεύει για την προσκόλληση των μολυσμένων ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο των τριχοειδών, ένα σημαντικό γεγονός στην παθογένεση της εγκεφαλικής ελονοσίας. Το sICAM-1 είναι μια καλή προγνωστική παράμετρος για την ανταπόκριση της ηπατίτιδας B στη θεραπεία με IFN-β. Το ICAM-1 φαίνεται να παρέχει το μηχανισμό, σημαντικό για την απόρριψη του αλλομοσχεύματος του κερατοειδούς. Η έκφραση του ICAM-1 αυξάνεται επίσης κατά τη διάρκεια

της απόρριψης του ενδοθηλίου του τριχοειδούς, της μυοκαρδιακής μεμβράνης και του ενδοκαρδίου, σε μεταμοσχευμένη καρδιά. Το sICAM-1 στον ορό αυξάνεται σημαντικά κατά την οξεία απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος. Η μέτρηση του sICAM-1 είναι χρήσιμη στη διάκριση της απόρριψης από δηλητηρίαση με κυκλοσπορίνη- Α του μεταμοσχευμένου νεφρού.

Ισχυρή έκφραση του ICAM-1 παρατηρείται επίσης και σε ασθενείς με οξεία απόρριψη μοσχεύματος ήπατος. Τα επίπεδα του κυκλοφορούντος ICAM-1 και της L-Σελεκτίνης του ορού βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη και σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Σημαντική αύξηση του ICAM-1 στον ορό έχει δειχθεί σε πρόσθια ραγοειδίτιδα, σε ενδιάμεση ραγοειδίτιδα και σε ασθενείς με σαρκοείδωση. Στις πρώτες 12-24 ώρες παρακολούθησης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, η μείωση του sICAM-1 είναι μετρήσιμη. Αυτό μπορεί να παρέχει και προγνωστική αξία για το sICAM-1 για τη μυοκαρδιακή ισχαιμία και την επαναιμάτωση. Αυξημένη σπειραματική έκφραση του ICAM-1 παρατηρείται σε πρώιμες περιπτώσεις διαφορετικών μορφών σπειραματονεφρίτιδας και η σωληναριακή denovo έκφραση του ICAM-1 δείχνει ισχυρή συσχέτιση με την δραστηριότητα της ασθένειας. Στο άσθμα, το ICAM-1 αυξάνεται στο επιθήλιο της αναπνευστικής οδού που φλεγμαίνει και στο βρογχικό ενδοθήλιο, μεσολαβώντας έτσι στην προσκόλληση των ηωσινοφίλων. Το sICAM-1 είναι σημαντικά αυξημένο σε ορούς ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση ή σαρκοείδωση. Το sICAM-1 είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για τις φλεγμονώδεις διεργασίες εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζονται με διαταραχή του φραγμού αίματος- ENY. Το διαλυτό ICAM-1 δεν είναι ανιχνεύσιμο στην πλειονότητα των δειγμάτων αμνιακού υγρού σε έγκυες, αλλά όταν είναι αυξημένο, σχετίζεται με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και αυξημένα επίπεδα μητρικής α-φετοπρωτεΐνης στον ορό. Αυξημένα επίπεδα του sICAM-1 σχετίζονται με τη δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στην ψωρίαση το ICAM-1 των κερατινοκυττάρων δείχνει ισχυρή συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου και μειώνεται με την επιτυχή θεραπεία. Πριν από την αγωγή, τα επίπεδα του sICAM-1 είναι αυξημένα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.



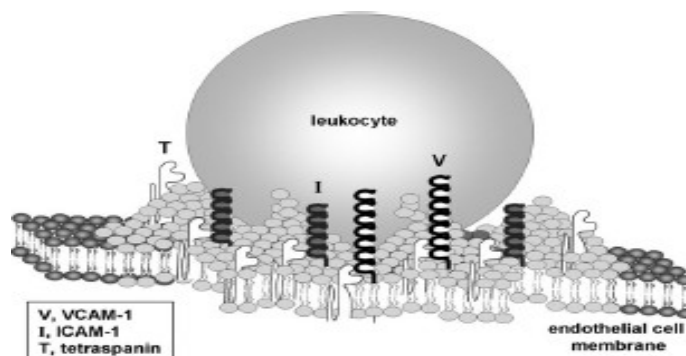
Κύρια λειτουργία του ICAM1 στην σύνδεση και διευκόλυνση μεταναστευσης λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου.

Το VCAM 1 γνωστό και ως Αγγειακό Μόριο προσκόλλησης 1 (Vascular Adhesion Molecule 1) ή επίσης γνωστό ως CD106, αποτελεί όπως και το ICAM1 σημαντικό μόριο για την επιστράτευση, σύνδεση και μετανάστευση κοκκιοκυττάρων στο σημείο φλεγμονής. Η έκφραση του εξαρτάται από πλειάδα προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF α , IL1 β), από ROS (reactive oxygen species), από ενεργοποίηση υποδοχέων του ενδοθηλίου από παθογόνα (TLRs), από την υπεργλυκαιμία. Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου αποτελεί μια τριφασική διαδικασία όπου προηγείται το 'κύλισμα' (rolling) μέσω χαμηλής συγγένειας ενδοθηλιακών υποδοχέων (σελεκτίνες), η επίτευξη στοιβαρότερης σύνδεσης και η μετανάστευση (ICAM1-VCAM1).¹⁴⁸⁻¹⁵¹

<i>Leukocyte</i>	<i>VCAM-1 site</i>
B cell	Bone marrow
Eosinophil	Allergic lung
Mast cell precursor	Lungs and intestine
Monocyte	Atherosclerotic carotid arteries
T cell	Intestine in IBD
T cell	Brain in multiple sclerosis
T cell	Brain in lymphocytic choriomeningitis virus infections

Το είδος των λευκοκυττάρων που μεταναστώνουν αναλόγως του τύπου έκφρασης του VCAM1

Το VCAM1 είναι μέλος της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών και περιέχει διάφορες εξωκυττάριας περιοχές όμοιες με αυτές των ανοσοσφαιρινών. Το ενδοκυττάριο άκρο περιλαμβάνει 19 αμινοξέα και είναι ενδιαφέρον ότι είναι παρόμοιο σε πολλά είδη (ποντίκι, άνθρωπος, λαγός). Το VCAM1 συνδέεται με δεσμούς υψηλής συγγένειας με τον υποδοχέα των λευκοκυττάρων $\alpha 4\beta 1$ – integrin. Ταυτόχρονα τόσο το VCAM1 όσο και η $\alpha 4\beta 1$ -integrin συνδέονται με άλλες ιντεγκρίνες όπως $\alpha 4\beta 7$ και $\alpha 4\beta 2$ που ανευρίσκονται σε ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα και μονοκύτταρα.



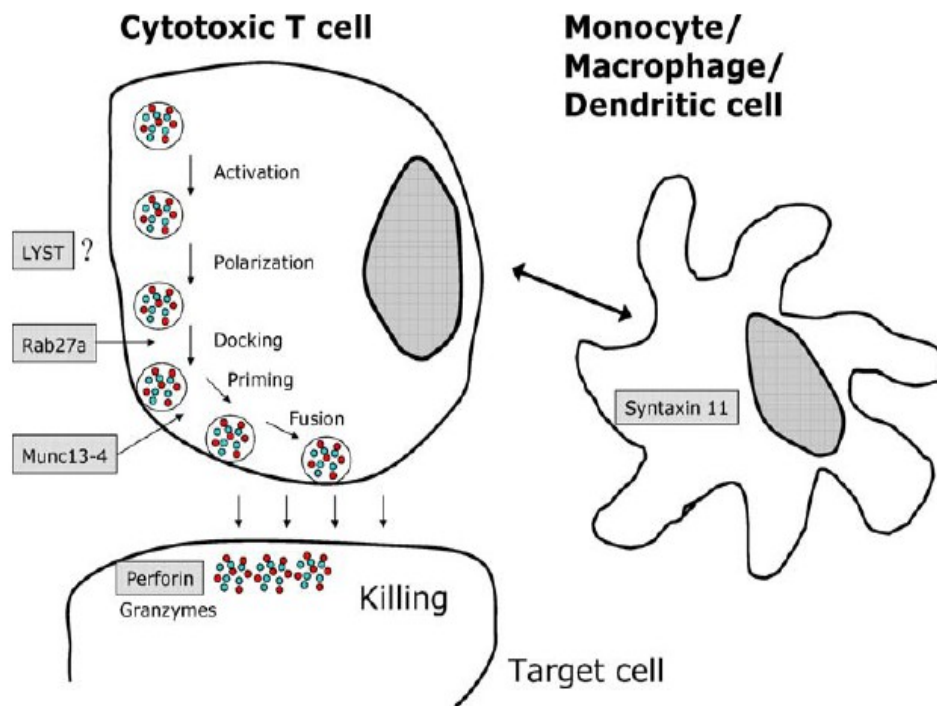
7. ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Αποτελεί εν δυνάμει θανατηφόρο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αυξημένη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση μακροφάγων με συνοδό φαγοκυττάρωση. Διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές και αποτελεί σπάνια οντότητα. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί στην καταστροφική ανάπτυξη του εν λόγω συνδρόμου αποτελεί έδαφος έντονης έρευνας τα τελευταία χρόνια. Η βασική θεωρία που έχει αναπτυχθεί για την εξήγηση του συνδρόμου τόσο του πρωτοπαθούς όσο και του δευτεροπαθούς είναι η δυσλειτουργία ή η παντελής έλλειψη δραστηριότητας των κυττάρων φυσικών φονεών (NK cells) καθώς και των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων. Μετά από κάποιον αντιγονικό ερεθισμό (λοιμογόνος παράγοντας, καρκινικά κύτταρα, αυτοάνοσο ερέθισμα κλπ) δημιουργείται μια συνεργαστική σχέση μακροφάγων, δενδριτικών κυττάρων και λεμφοκυττάρων με υπερέκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών που έχει ως τελικό στόχο την ενεργοποίηση κλώνων κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων και κυττάρων φυσικών φονεών για την εξουδετέρωση του αντιγονικού ερεθισμού. Η εξουδετέρωση του συγκεκριμένου στόχου επιτελείται με την εξωκυττάρωση από τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικούς φονείς κοκκίων που περιεχούν κυτταρολυτικές πρωτεάσες. Τόσο στο πρωτοπαθές όσο και στο δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο έχει αποδειχθεί αδυναμία των ανωτέρω κυττάρων να αφαιρέσουν το αντιγονικό ερέθισμα με άμεσο αποτέλεσμα την παραμονή και επίταση της φλεγμονώδους αντίδρασης που οδηγεί στην κλινικοεργαστηριακή ανάπτυξη του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου. Η αιτιολογική προσέγγιση της δυσλειτουργίας των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονεών είναι περισσότερο ξεκάθαρη στην περίπτωση του πρωτοπαθούς αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου σε σχέση με το δευτεροπαθές.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το πρωτοπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο ή αλλιώς σύνδρομο αιμοφαγοκυτταρικής λυμφοιστιοκυττάρωσης διακρίνεται στην οικογενή μορφή αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου και στις οντότητες με ανογολογική ανεπάρκεια (σύνδρομο Chediak-Higashi, σύνδρομο Griscelli). Κληρονομείται με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο ή φυλοσύνδετο τρόπο ενώ για την παθογένειά του έχουν ενοχοποιηθεί συγκεκριμένες κατηγορίες γονιδίων. Η εμφάνιση του συνδρόμου συνήθως γίνεται στα πρώτα χρόνια της ζωής αν και έχουν παρατηρηθεί και καθυστερημένες εμφανίσεις στην εφηβεία¹⁵². Υπάρχει ελαφρά επικράτηση του ανδρικού φύλου ενώ η επίπτωσή του υπολογίζεται σε 0,12/10000 παιδιά/έτος. Τα γονίδια των οποίων οι βλάβες ενοχοποιούνται για την εκ γενετής μειωμένη δραστηριότητα των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων καθώς και των κυττάρων-φονεών καθώς και η συμμετοχή τους στην παθοφυσιολογική αλυσίδα της λειτουργίας των κυττάρων αυτών φαίνεται στην εικόνα 1.

Disease	Chromosome location	Associated gene	Gene function
FHLH-1 OMIM %267700	9q21.3–22	Not known	Not known
FHLH-2 OMIM 603553	10q21–22	PRF1	Induction of apoptosis
FHLH-3 OMIM 608898	17q25	UNC13D	Vesicle priming
FHLH-4 OMIM 603552	6q24	STX11	Vesicle transport
GS-2 OMIM 607624	15q21	RAB27A	Vesicle docking
CHS-1 OMIM 214500	1q42.1– q42.2	LYST	Vesicle transport; not further defined
XLP OMIM 308240	Xq25	SH2D1A	Signal transduction and activation of lymphocytes



Έχουν περιγραφεί 4 ομάδες περιπτώσεων οικογενούς αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (FHLH 1-4) ανάλογα με συγκεκριμένες βλάβες γονιδίων με πιο συχνή την μορφή 2 (13-50%) στην οποία συναντούμε βλάβες στο γονίδιο που κωδικοποιεί την περφορίνη κύριως ρόλος της οποίας αποτελεί η γεινίαση και η είσοδος των κυτταροτοξικών κοκκίων στο κύτταρο στόχο.

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες και αποτελεί συχνότερη έκφραση του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου σε σχέση με το πρωτοπαθές. Η αιτιολογική προσέγγιση του δευτεροπαθούς αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου περιλαμβάνει κυρίως τις λοιμώξεις¹⁵³⁻¹⁵⁵ ιογενείς, βακτηριδιακές, παρασιτικές και μυκητιασικές τόσο σε ανοσοκατασταλεμένους όσο και σε μη ανοσοκατασταλεμένους ασθενείς, τις κακοήθειες και δη τα λεμφώματα¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ καθώς και αυτοάνοσες διαταραχές όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα. Τα κύρια κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι ο παρατεταμένος πυρετός που δεν ανταποκρίνεται συνήθως στη λήψη αντιβίωσης, η ηπατοσπληνομεγαλία ενώ λιγότερα συχνά απαντώνται λεμφαδενοπάθεια, ίκτερος, περιφερικά οιδήματα και νευρολογικές εκδηλώσεις. Τα κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα είναι στο πρώιμο στάδιο αναιμία και ειδικά η θρομβοπενία ενώ η λευκοπενία απαντάται στο 50% των περιπτώσεων. Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων, φερριτίνης, τρανσαμινασών και χολερυθρίνης ενώ αντίθετα χαμηλές τιμές ινωδογόνου. Συνήθως ανευρίσκονται αλλαγές και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με αύξηση του αριθμού των κυττάρων και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης ακόμη και στις περιπτώσεις χωρίς νευρολογική σημειολογία. Ιδιαίτερο εργαστηριακό χαρακτηριστικό του συνδρόμου αποτελεί η αυξημένη τιμή πολλών φλεγμονωδών κυτταρικών όπως IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, tumor necrosis factor α (TNF- α), macrophage inflammatory protein (MIP 1- α), CD-163 και IFN- γ ¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Οι τιμές αντίθετα της IL-1 β δεν βρίσκονται αυξημένες. Ειδική μνεία γίνεται για την α -άλυσο του διαλυτού υποδοχέα της IL-2 (sCD25) της οποίας τα επίπεδα έχουν άμεση

συσχέτιση με την διάγνωση και ίσως την βαρύτητα του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου. Παρόλο που η διάγνωση του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου γίνεται σήμερα όλο και περισσότερο εν ζωή είναι σκόπιμο να αναφέρουμε στο επίπεδο της παθολογοανατομικής εξέτασης ότα κύρια ιστολογικά ευρήματα της νόσου καθώς και σήμερα αρκετές περιπτώσεις διαγιγνώσκονται μετά τον θάνατο του ασθενούς. Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η διάχυτη διήθηση οργάνων-στόχων από Τ-λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα κυρίως στον σπλήνα, ήπαρ, μυελό των οστών και ΚΝΣ. Τα ιστιοκύτταρα δεν φέρουν ενδείξεις κυτταρολογικής κακοήθειας, ενώ η φαγοκυττάρωση συνήθως ευρίσκεται στο υλικό των αυτοψιών παρόλο που μπορεί να παραβλεφθεί. Η ιστολογική εικόνα είναι παρόμοια τόσο στο πρωτοπαθές όσο και στο δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο ενώ τα ιστιοκύτταρα φέρουν δείκτες που χαρακτηρίζουν τα μακροφάγα αλλά και τα αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα όπως CD1α και S100. Ειδικά στις βιοψίες ήπατος που ακόμη διενεργούνται κατά περίπτωση αναδεικνύεται μια εικόνα προσομοιάζουσα χρόνια ηπατίτιδα με πυλαία λεμφοιστιοκυτταρική διήθηση με επικράτηση των Τ-λεμφοκυττάρων.

Για την διάγνωση του συνδρόμου απαιτείται η εκπλήρωση 5 από τα 8 ακόλουθα κριτήρια που αρχικά καθορίστηκαν το 1991¹⁶² και αναθεωρήθηκαν το 2004

1. Πυρετός
2. Οργανομεγαλία (σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία)
3. Κυτταροπενίες ≥ 2 σειρές
4. Υπερτριγλυκεριδαίμια ή υποινωδογοναιμία
5. Επίπεδα φερριτίνης ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
6. Επίπεδα α -αλύσου του διαλυτού υποδοχέα για την IL2 (sCD25) ≥ 2400 U/ml
7. Μειωμένη ή απύουσα δραστηριότητα των NK κυττάρων
8. Μορφολογική απόδειξη της φαγοκυττάρωσης σε λεμφαδένα, μυελό των οστών ή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Signs and symptoms and laboratory findings in HLH

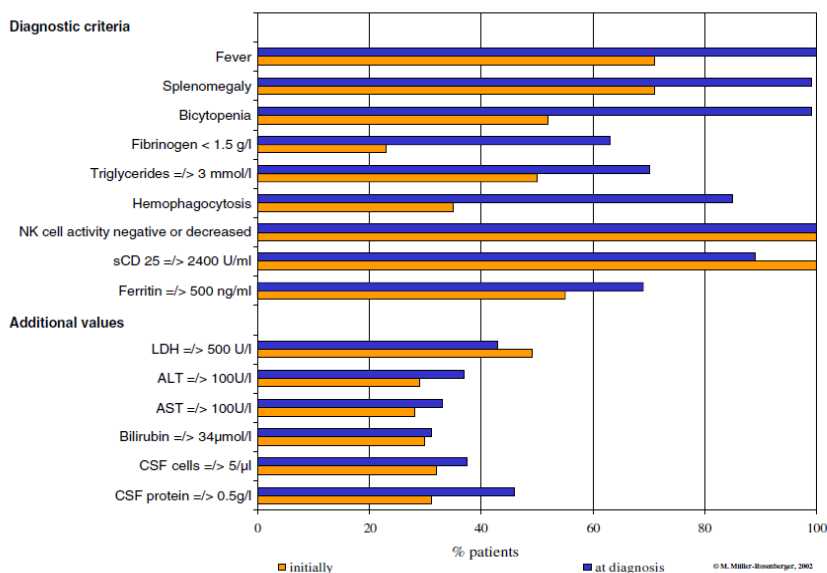


Fig. 1 Clinical symptoms and laboratory parameters in 65 patients with HLH at first presentation and at the time of diagnosis. The light bars represent the percentage of positive patients at first presentation, the dark bars the percentage at diagnosis. Bicytopenia: two cell lines are decreased (see diagnostic criteria)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

- 1.. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome are common and represent a major factor in morbidity and mortality in intensive care units and the critically ill. The pathogenesis of these syndromes is becoming increasingly understood and it is hoped that this will result in improved outcome. However, novel treatments have so far failed to live up to the expectations following extensive and promising in vitro and in vivo animal studies. The aim of this review is to detail the currently used definitions of systemic inflammatory response syndrome, sepsis and septic shock and to present an overview of our current understanding of the pathophysiology which underline these conditions. Paterson R.L, Webster N.R J.R.Coll.Surg.Edinb.2000;45:178-182
2. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. Schroder K, Hertzog PJ et al J Leukoc Biol 2004;75(2):163-89
3. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. Aggarwal B, Gupta S et al Blood 2012;119(3):651-665
4. IL-1b Processing in Host Defense: Beyond the Inflammasomes. Netea MG, Simon A, van de Veerdonk F, Kullberg B-J, Van der Meer JWM, et al PLoS Pathog.2010;6(2):1-8
5. Essential involvement of IL-8 in acute inflammation. Harada A, Sekido N et al J. Leukoc. Biol 1994;56:559-564
- 6.. IL-10: The master regulator of immunity to infection. Cooper K, Blount D et al J Immunol 2008;180:5771-5777
7. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. Mihara M, Hashizume M et al. Clinical Science.2012;122:143-159
8. Interleukin-2: From immunostimulation to immunoregulation and back again. Bachmann F, Oxenius A. EMBO Rep.2007; 8(12):1142-1148.
9. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. Yang L, Froio R et al. Blood 2005;106(2):584-592
10. suPAR: The molecular crystal ball.. Thuno M, Macho B et al. Disease Markers 2009;27:157-172
11. El Legado de Louis Pasteur. Aquirre C Iatreia 1996;9(1): 16-21.
12. The Genuine Works Of Hippocrates. Francis A. New York, Classics of Medicine Library/ Gryphon Editions Ltd.
13. Historical perspective of the word "sepsis" Geroulanos, S. and E. T. Douka. *Intensive Care Med* 2006;32(12): 2077.
14. *Joseph Lister*. Walker, K 2006 London, Hutchinson.
15. *The Iliad of Homer*. Lattimore, R. (1961) Chicago, University of Chicago Press.
16. "Sepsis and evolution of the innate immune response." Beutler, B., Poltorak, A. *Crit Care Med* 2001;29(7): (Suppl):2-6.
17. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? Baron RM, Baron MJ, Perrella MA Am J Respir Cell Mol Biol 2006;34:129-134
18. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR Crit Care Med 2001;29:1303-1310
19. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M N Engl J Med 2003;348:1546-1554
20. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, Lejune P, Martin C, Fierobe L, Stephens S, Ney UM, Sopwith M: CPD571 Sepsis Study Group Crit Care Med 1995;23:1461-1469
21. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group [See comments]. Fisher Jr CJ, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, Harris SJ, Schein RM, Panacek EA, Vincent JL, Foulke GE, Warren EL, Garrad C, Park G, Bodmer MW, Cohen J, Van der Linden CJ, Cross A, Sadoff JC: Crit Care Med 1993;21:318-327
22. Safety and efficacy of affinity-purified, anti-tumor necrosis factor-alpha, ovine Fab for injection (CytoFab) in severe sepsis. Rice TW, Wheeler AP, Morris PE, Paz HL, Russell JA, Edens TR, Bernard GR Crit Care Med 2006;34:2271-2281
23. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis—a randomized, clinical trial [See comments]. Clark MA, Plank LD, Connolly AB, Streat SJ, Hill AA, Gupta R, Monk DN, Shenkin A, Hill GL Crit Care Med 1998;26:1650-1659
24. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, Kaul M, Withington S, Treacher D, Eckart J, Willatts S, Bouza C, Krausch D, Stockenhuber F, Eiselstein J, Daum L, Kempeni J Crit Care Med 1996;24:733-742
25. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. Fisher Jr CJ, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, Abraham E, Schein RM, Benjamin E N Engl J Med 1996;334:1697-1702
26. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. a randomized controlled multicenter trial. Abraham E, Glauser MP, Butler T, Garbino J, Gelmont D, Laterre PF, Kudsk K, Bruining HA, Otto C, Tobin E, Zwingelstein C, Lesslauer W, Leighton A JAMA 1997;277:1531-1538

27. INTERSEPT: an international, multicenter, placebocontrolled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis 1442
Remick Cohen J, Carlet J *AJP May 2007, Vol. 170, No. 5*
28. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the RAMSES Study. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm Zwaveling J, Smithes M, Vincent JL, Tellado JM, Salgado-Remigio A, Zimlichman R, Withington S, Tschaikowsky K, Brase R, Damas P, Kupper H, Kempeni J, Eiselstein J, Kaul M *Crit Care Med* 2001;29:765–769
29. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm Zwaveling J, Smithes M, Vincent JL, Tellado JM, Salgado-Remigio A, Zimlichman R, Withington S, Tschaikowsky K, Brase R, Damas P, Kupper H, Kempeni J, Eiselstein J, Kaul M: *JAMA* 1995; 273:934–941
30. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. Abraham E, Laterre PF, Garbino J, Pingleton S, Butler T, Dugernier T, Margolis B, Kudsk K, Zimmerli W, Anderson P, Reynaert M, Lew D, Lesslauer W, Passe S, Cooper P, Burdeska A, Modi M, Leighton A, Salgo M, Van der Auwera P; Lenercept Study Group: *Crit Care Med* 2001;29:503–510
31. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, Dal Nogare A, Nasraway S, Berman S, Cooney R, Levy H, Baughman R, Rumbak M, Light RB, Poole L, Allred R, Constant J, Pennington J, Porter S: *Lancet* 1998, 351:929–933
32. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab)2 fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, Miller M, Barchuk WT, Fischkoff S, Kaul M, Teoh L, Van Meter L, Daum L, Lemeshow S, Hicklin G, Doig C *Crit Care Med* 2004;32:2173–2182
33. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. Drews RE, Weinberger SE *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:347–351.
34. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. Drews RE *Clin Chest Med.* 2003;24:607–622.
35. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al *Crit Care Med.* 2000;28:1871–1876.
36. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. Strauss R, Wehler M, Mehler K, et al. *Crit Care Med.* 2002;30:1765–1771.
37. Time course of platelet counts in critically ill patients. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, et al. *Crit Care Med.* 2002;30:753–756.
38. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG, et al *Crit Care Med.* 2000;28:3843–3846.
39. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, et al *J Thromb Haemost.* 2010;8:30–36.
40. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, et al *Heart Lung.* 2010;39:21–26.
41. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. Priziola JL, Smythe MA, Dager WE *Crit Care Med* 2010;38:S145–S154.
42. Thrombocytopenia in the intensive unit patient. Greinacher A, Seeleng K *Hematology* 2010; 135-143
43. Human $\beta 2$ interferon and B-cell differentiation factor BSF-2 are identical. Sehgal, P. B., May, L. T., Tamm, I. and Vilcek, J *Science* 1987;235:731–732
44. Structural analysis of the sequence coding for an inducible 26-kDa protein in human fibroblasts. Haegeman, G., Content, J., Volckaert, G., Derynck, R., Tavernier, J. and Fiers, W. *Eur. J. Biochem.* 1986;159:625–632
45. Interferon $\beta 2$ /B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P. and Baumann, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1987; 84 :7251–7255
46. The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. Mihara, M., Nishimoto, N. and Ohsugi, Y. *Expert Opin. Biol. Ther* 2005;5: 683–690
47. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. Hibi, M., Murakami, M., Saito, M., Hirano, T., Taga, T. and Kishimoto, T. *Cell* 1990;63:1149–1157
48. The cytoplasmic domain of the interleukin-6 receptor gp80 mediates its basolateral sorting in polarized Madin–Darby canine kidney cells. Martens, A. S., Bode, J. G., Heinrich, P. C. and Graeve, L. *J. Cell Sci.* 2000;113:3593–3602
49. IL-6 trans-signaling: the heat is on. Rose-John, S. and Neurath, M. F. *Immunity* 2004;20: 2–4
50. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. Narazaki, M., Yasukawa, K., Saito, T., Ohsugi, Y., Fukui, H., Koishihara, Y., Yancopoulos, G. D., Taga, T. and Kishimoto, T. *Blood* 1993;82: 1120–1126
51. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. Jostock, T., Møller, J., Ozbek, S., Atreya, R., Blinn, G., Voltz, N., Fischer, M., Neurath, M. F. and Rose-John, S. *Eur. J. Biochem.* 2001; 268:160–167
52. Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. Hirano, T., Nakajima, K. and Hibi, M. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8: 241–252
53. SOCS: suppressors of cytokine signalling. Starr, R. and Hilton, D. J. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1998;30:1081–1085
54. High molecular weight hyaluronic acid inhibits IL-6-induced MMP production from human chondrocytes by up-regulating the

- ERK inhibitor, MKP-1. Hashizume, M. and Mihara, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;403: 184–189
55. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- α and IL-17. Hashizume, M., Hayakawa, N. and Mihara, M. *Rheumatology* 2008;47: 1635–1640
56. *In vivo* hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs and WBCs. Ulich, T. R., del Castillo, J. and Guo, K. Z. *Blood* 1989;73: 108–110
57. Recent developments and complexities in neutrophil transmigration. Woodfin, A., Voisin, M. B. and Nourshargh, S. *Curr. Opin. Hematol.* 2010;17: 9–17
58. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. Romano, M., Sironi, M., Toniatti, C., Polentarutti, N., Fruscella, P., Ghezzi, P., Faggioni, R., Luini, W., van Hinsbergh, V., Sozzani, S. et al. *Immunity* 1997;6: 315–325
59. Retrograde inflammatory signaling from neutrophils to endothelial cells by soluble interleukin-6 receptor α . Modur, V., Li, Y., Zimmerman, G. A., Prescott, S. M. and McIntyre, T. M. *J. Clin. Invest.* 1997;100: 2752–2756
60. Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. Suzuki, M., Hashizume, M., Yoshida, H. and Mihara, M. *Rheumatol. Int* 2010; 30: 309–315
61. Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression. Kitani, A., Hara, M., Hirose, T., Harigai, M., Suzuki, K., Kawakami, M., Kawaguchi, Y., Hidaka, T., Kawagoe, M. and Nakamura, H. *Clin. Exp. Immunol.* 1992; 88: 75–83
62. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. Ormer, T., Radbruch, A. and Burmester, G. R. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009;5: 433–441
63. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nowell, M. A., Richards, P. J., Fielding, C. A., Ognjanovic, S., Topley, N., Williams, A. S., Bryant-Greenwood, G. and Jones, S. A. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 2084–2095
64. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Samal, B., Sun, Y., Stearns, G., Xie, C., Suggs, S. and McNiece, I. *Mol. Cell. Biol.* 1994;14:1431–1437
65. B cell stimulating factor 2/interleukin 6 is a costimulant for human thymocytes and T lymphocytes. Lotz, M., Jirik, F., Kabouridis, P., Tsoukas, C., Hirano, T., Kishimoto, T. and Carson, D. A. *J. Exp. Med.* 1988;167: 1253–1258
66. Characterization of anti-mouse interleukin-6 receptor antibody. Okazaki, M., Yamada, Y., Nishimoto, N., Yoshizaki, K. and Mihara, M. *Immunol. Lett.* 2002; 84: 231–240
67. Anti-IL-6 receptor antibody suppressed T cell activation by inhibiting IL-2 production and inducing regulatory T cells. Yoshida, H., Hashizume, M., Suzuki, M. and Mihara, M. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;634: 178–183
68. Anemia in monkey collagen-induced arthritis is correlated with serum IL-6, but not TNF α . Uchiyama, Y., Koike, N. and Mihara, M. *Rheumatol. Int.* 2009;28: 879–883
69. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Ganz, T. *Blood* 2003; 102: 783–788
70. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. Rivera, S., Nemeth, E., Gabayan, V., Lopez, M. A., Farshidi, D. and Ganz, T. *Blood* 2005;106: 2196–2199
71. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. Nicolas, G., Bennoun, M., Porteu, A., Mativet, S., Beaumont, C., Grandchamp, B., Siroto, M., Sawadogo, M., Kahn, A. and Vaulont, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002;99: 4596–4601
72. Interleukin-6 in the bone marrow microenvironment promotes the growth and survival of neuroblastoma cells. Ara, T., Song, L., Shimada, H., Keshelava, N., Russell, H. V., Metelitsa, L. S., Groshen, S. G., Seeger, R. C. and DeClerck, Y. A. *Cancer Res.* 2009;69: 329–337
73. IL-6 triggers cell growth via the Ras-dependent mitogen-activated protein kinase cascade. Ogata, A., Chauhan, D., Teoh, G., Treon, S. P., Urashima, M., Schlossman, R. L. and Anderson, K. C. *J. Immunol.* 1997;159: 2212–2221
74. Interleukin-6 and prostate cancer progression. Smith, P. C., Hobisch, A., Lin, D. L., Culig, Z. and Keller, E. T. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12: 33–40
75. Interleukin-6 (IL-6) functions as an *in vitro* autocrine growth factor in renal cell carcinomas. Miki, S., Iwano, M., Miki, Y., Yamamoto, M., Tang, B., Yokokawa, K., Sonoda, T., Hirano, T. and Kishimoto, T. *FEBS Lett.* 1989; 250: 607–610
76. The antiapoptotic effect of IL-6 autocrine loop in a cellular model of advanced prostate cancer is mediated by Mcl-1. Cavarretta, I. T., Neuwirt, H., Untergasser, G., Moser, P. L., Zaki, M. H., Steiner, H., Rumpold, H., Fuchs, D., Hobisch, A., Nemeth, J. A. and Culig, Z. *Oncogene* 2007;26:2822–2832
77. Interleukin 6/interleukin 6 receptor interaction and its role as a therapeutic target for treatment of cachexia and cancer. Weidle, U. H., Klostermann, S., Eggle, D. and Kruger, A. *Cancer Genomics Proteomics* 2010;7: 287–302
78. Interleukin-6 in bone metastasis and cancer progression. Ara, T. and DeClerck, Y. A. *Eur. J. Cancer* 2010;46: 1223–1231
79. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. Song, S. N., Tomosugi, N., Kawabata, H., Ishikawa, T., Nishikawa, T. and Yoshizaki, K. *Blood* 2010;116:3627–3634.
80. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Nishimoto, N., Miyasaka, N., Yamamoto, K., Kawai, S., Takeuchi, T., Azuma, J. and Kishimoto, T. *Rheumatol.* 2009; 19: 12–19
81. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Jones, G., Sebba, A., Gu, J., Lowenstein, M. B., Calvo, A., Gomez-Reino, J. J., Siri, D. A., Tomsic, M., Alecock, E., Woodworth, T. and Genovese, M. C. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69: 88–96
82. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Genovese, M. C., McKay, J. D., Nasonov, E. L., Mysler, E. F., da Silva, N. A., Alecock, E., Woodworth, T. and

- Gomez-Reino, J. J. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968–2980
- 83 Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Smolen, J. S., Beaulieu, A., Rubbert-Roth, A., Ramos-Remus, C., Rovensky, J., Alecock, E., Woodworth, T. and Alten, R. *Lancet* 2008; 371: 987–997
84. Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, et al. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146(2):427–432.
85. Anti-IL-8 autoantibodies in alveolar fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome. Kurdowska A, Miller EJ, Noble JM, et al. *J Immunol.* 1996;157(6):2699–2706.
86. Proinflammatory activity of anti-IL-8 autoantibody: IL-8 complexes in alveolar edema fluid from patients with acute lung injury. Krupa A, Kato H, Matthey MA, Kurdowska AK. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;286(6):L1105–L1113.
87. Anti-IL-8 autoantibody: IL-8 immune complexes suppress spontaneous apoptosis of neutrophils. Fudala R, Krupa A, Matthey MA, Allen TC, Kurdowska AK. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293(2):L364–L374
88. The role of endothelial interleukin-8/NADPH oxidase 1 axis in sepsis. Miyoshi T, Yamashita K, Arai T, et al. *Immunology.* 2010;131(3):331–339.
89. Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin-2 receptor. Leonard WJ *et al Nature* 1984;311: 626–631
90. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, Takaoka C, Kashima N, Yoshimoto R, Hamuro J. *Nature* 1983;302: 305–310
91. Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the γ (c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. Kovonen PE, Leonard WJ. *Immunol Rev* 2004;202: 67–83
92. Recall proliferation potential of memory CD8+ T cells and antiviral protection. Bachmann MF, Wolint P, Schwarz K, Oxenius A. *J Immunol* 2005;175: 4677–4685
93. Differential role of IL-2R signaling for CD8(+) T cell responses in acute and chronic viral infections. Bachmann MF, Wolint P, Walton S, Schwarz K, Oxenius A. *Eur J Immunol* 2007;37: 1502–1512
94. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, et al. *Immunity* 2009;30: 576–587.
95. Mechanisms of host defense against *Candida* species. 1. Phagocytosis by monocytes and monocyte-derived macrophages. Marodi L, Korchak HM, Johnston RB Jr. *J Immunol* 1991;146: 2783–2789.
96. Macrophage receptors and immune recognition. Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, Lin HH, Brown GD, et al. *Annu Rev Immunol* 2005;23:901–944.
97. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Dinarello CA. *Blood* 1996;87:2095–2147.
98. Virus interference. I. The interferon. Isaacs, A., Lindermann, J. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1957;147:258–267.
99. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. Bach, E. A., Aguet, M., Schreiber, R. D. *Annu. Rev. Immunol.* 1997;15:563–591.
100. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. Onasch, E., Haluska, F. G. *Oncologist* 2001;6: 34–55.
101. Interferon tau: a novel pregnancy recognition signal. Bazer, F. W., Spencer, T. E., Ott, T. L. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997;37: 412–420
102. Ligand-induced autoregulation of IFN-gamma receptor beta chain expression in T helper cell subsets. Bach, E. A., Szabo, S. J., Dighe, A. S., Ashkenazi, A., Aguet, M., Murphy, K. M., Schreiber, R. D. *Science* 1995;270: 1215–1218.
103. Reciprocal regulatory effects of IFN-gamma and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. Maggi, E., Parronchi, P., Manetti, R., Simonelli, C., Piccinni, M. P., Ruggi, F. S., De Carli, M., Ricci, M., Romagnani, S. *J. Immunol.* 1992;148: 2142–2147.
104. Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation. I. IFN-gamma inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. Gajewski, T. F., Fitch, F. W. *J. Immunol.* 1998;140:4245–4252.
105. Identification of an interferon-gamma receptor alpha chain sequence required for JAK-1 binding. Kaplan, D. H., Greenlund, A. C., Tanner, J. W., Shaw, A. S., Schreiber, R. D. *J. Biol. Chem* 1996;271: 9–12.
106. Ligand-induced IFN gamma receptor tyrosine phosphorylation couples the receptor to its signal transduction system (p91). Greenlund, A. C., Farrar, M. A., Viviano, B. L., Schreiber, R. D. *EMBO J.* 1994;13: 1591–1600.
107. Identification of two regions within the cytoplasmic domain of the human interferon-gamma receptor required for function. Farrar, M. A., Fernandez-Luna, J., Schreiber, R. D. *J. Biol. Chem.* 1991;266: 19626–19635.
108. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. Gaur U, Aggarwal BB. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8): 1403–1408.
109. Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. Aggarwal BB. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(9):745–756.
110. Action of bacterial polysaccharide on tumors. II. Damage of Sarcoma 37 by serum of mice treated with *Serratia marcescens* polysaccharide, and induced tolerance. O'Malley J. *Natl Cancer Inst.* 1962;29:1169–1175.
111. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72(9):3666–3670.
112. Human lymphotoxin: production by a lymphoblastoid cell line, purification, and initial characterization. Aggarwal BB, Moffat B, Harkins RN. *J Biol Chem.* 1984;259(1):686–691.
113. Primary structure of human lymphotoxin derived from 1788 lymphoblastoid cell line. Aggarwal BB, Henzel WJ, Moffat B,

- Kohr WJ, Harkins RN. *J Biol Chem.* 1985;260(4):2334-2344.
114. Human tumor necrosis factor: production, purification, and characterization. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al *J Biol Chem.* 1985;260(4): 2345-2354.
115. A case in kinase I motif present in the cytoplasmic domain of members of the tumour necrosis factor ligand family is implicated in "reverse signalling." Watts AD, Hunt NH, Wanigasekara Y, et al. *EMBO J.* 1999;18(8):2119-2126.
116. Outsider-to-insider signal through the membrane TNF α induces E-selectin (CD62E) expression on activated human CD4 T cells. Harashima S, Horiuchi T, Hatta N, et al *J Immunol.* 2001; 166(1):130-136.
117. Reverse signaling via CD30 ligand. Wiley SR, Goodwin RG, Smith CA *J Immunol.* 1996;157(8): 3635-3639.
118. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation. Hsu H, Xiong J, Goeddel DV *Cell.* 1995;81(4):495- 504.
119. TRADD/TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways. Hsu H, Shu HB, Pan MG, Goeddel DV *Cell.* 1996;84(2):299-308.
120. A meta-analysis of cytokines in major depression. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-457.
121. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. Brietzke E, Kapczinski F. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(6):1355-1361.
122. Role of cytokines during epileptogenesis and in the transition from the interictal to the ictal state in the epileptic mutant EL mouse. Murashima YL, Suzuki J, Yoshii M *Gene Regul Syst Bio.* 2008;2: 267-274.
123. Tumour necrosis factor and cancer. Balkwill F. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(5):361-371.
124. Inflammation and cancer: how hot is the link? Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(11):1605- 1621.
125. The tumour necrosis factor/TNF receptor superfamily: therapeutic targets in autoimmune diseases. Vinay DS, Kwon BS. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:145-157.
126. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, *J Intern Med* 2011, 270:32-40.
127. Cloning and expression of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. Roldan AL, Cubellis MV, Masucci MT, Behrendt N, Lund LR, Dano K, Appella E, Blasi F *EMBO J* 1990; 9:467-474.
128. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol. Ploug M, Ronne E, Behrendt N, Jensen AL, Blasi F, Dano K *J Biol Chem* 1991; 266:1926-1933.
129. suPAR: the molecular crystal ball Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. *Dis Markers* 2009;27:157-172.
130. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Duckers H, Horn A, Yagmur E, Zimmermann H, Trautwein C, Tacke F. *Crit Care* 2011;15:R63.
131. Clinical value of suPAR, a new biomarker. Donadello K, Covajes C, Scolletta S, Taccone FS, Santonocito C, Brimiouille S, Beumier M, Vannuffelen M, Gottin L, Vincent JL *Intensive Care Med* 2011;37:S199, (abst).
132. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, Hoyer-Hansen G, Obeng-Adjei G, Pedersen BK, Akanmori BD, Kurtzhals JA. *J Infect Dis* 2005;191:1331-1341.
133. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, Gomes VF, Lisse I *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6:686-692.
134. High plasma levels of intact and cleaved soluble urokinase receptor reflect immune activation and are independent predictors of mortality in HIV-1-infected patients. Ostrowski SR, Piironen T, Hoyer-Hansen G, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:23-31.
135. Correlates for disease progression and prognosis during concurrent HIV/TB infection. Djoba Siawaya JF, Ruhwald M, Eugen-Olsen J, Walzl G *Int J Infect Dis* 2007;11:289-299.
136. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) and early mortality risk among patients enrolling for antiretroviral treatment in South Africa. Lawn SD, Myer L, Bangani N, Vogt M, Wood R *BMC Infect Dis* 2007;7:41.
137. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F, Eugen-Olsen J *Blood* 2000;96:4091-4095.
138. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:375-383.
139. Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. Florquin S, van den Berg JG, Olszyna DP, Claessen N, Opal SM, Weening JJ, van der PT *Kidney Int* 2001;59:2054-2061.
140. A defect in interleukin-10 leads to enhanced malarial disease in *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection in mice. Li, C., I. Corraliza, and J. Langhorne. *Infect. Immun.* 1999;67: 4435-4442.
141. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. Fiorentino, D. F., M. W. Bond, and T. R. Mosmann. *J. Exp. Med.* 1989; 170: 2081-2095.

142. Interleukin- 10 and the interleukin-10 receptor. Moore, K. W., R. de Waal Malefyt, R. L. Coffman, and A. O'Garra. *Annu. Rev. Immunol* 2001;19: 683–765.
143. Expression of interleukin-10 in intestinal lymphocytes detected by an interleukin-10 reporter knockin tiger mouse. Kamanaka, M., S. T. Kim, Y. Y. Wan, F. S. Sutterwala, M. Lara-Tejero, J. E. Gala'n, E. Harhaj, and R. A. Flavell *Immunity* 2006;25: 941–952.
144. Ding ZM, Babensee JE, Simon SI, et al. Relative contribution of LFA-1 and Mac-1 to neutrophil adhesion and migration. *J Immunol.* 1999;163: 5029-5038.
145. Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. Smith CW, Marlin SD, Rothlein R, Toman C, Anderson DC *J Clin Invest.* 1989;83:2008-2017.
146. The use of lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1-deficient mice to determine the role of LFA-1, Mac-1, and alpha4 integrin in the inflammatory response of neutrophils. Henderson RB, Lim LH, Tessier PA, et al. *J Exp Med.* 2001;194:219-226.
147. T-cell interaction with ICAM-1/ICAM-2 double-deficient brain endothelium in vitro: the cytoplasmic tail of endothelial ICAM-1 is necessary for transendothelial migration of T cells. Lyck R, Reiss Y, Gerwin N, et al. *Blood.* 2003;102:3675-3683.
148. Chemokine induction of integrin adhesiveness on rolling and arrested leukocytes local signaling events or global stepwise activation? Alon R, Grabovsky V, Feigelson S *Microcirculation* 2003;10: 297–311
149. The integrin VLA-4 supports tethering and rolling in flow on VCAM-1. Alon R, Kassner PD, Carr MW, Finger EB, Hemler ME, and Springer TA *J Cell Biol* 1995; 128: 1243–1253
150. Direct interaction between ER membrane-bound PTP1B and its plasma membrane- anchored targets. Anderie I, Schulz I, and Schmid A. *Cell Signal* 2007;19: 582–592
151. A Transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them. Carman CV and Springer TA. *J Cell Biol* 2004;167: 377–388
152. Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, Janka G, Arico M Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica* 2001;86:499–503;18:29–33.
153. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI (1998) Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 12:435–444
154. Reardon DA, Roskos R, Hanson CA, Castle V Virus associated hemophagocytic syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:305–309
155. Overview and problematic standpoints of severe chronic active Epstein_ Barr virus infection syndrome. Motohiko Okano , *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 44 (2002) 273_ 282
156. Falini B, Pileri S, De Solas I, Martelli MF, Mason DY, Delsol G, Gatter KC, Fagioli M Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990;75:434–444
157. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 1983;75:741–749
158. Henter J-I, Elinder G, O' stA ° , the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 199
159. Henter JI, Elinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991;78:2918–2922
160. Osugi Y, Hara J, Tagawa S, Takai K, Hosoi G, Matsuda Y, Ohta H, Fujisaki H, Kobayashi M, Sakata N, Kawa-Ha K, Okada S, Tawa A Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:4100–4103
161. Schneider EM, Lorenz I, Muller-Rosenberger M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002;100:2891–2898
162. The Diagnostic Significance of Soluble CD163 and Soluble Interleukin-2 Receptor _-Chain in Macrophage Activation Syndrome and Untreated New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Jack Bleesing, Anne Prada David M. Siegel, Joyce Villanueva, Judyann Olson, Norman T. Ilowite, Hermine I. Brunner , Thomas Griffin, Thomas B. Graham, David D. Sherry, Murray H. Passo, Athimalaipet V. Ramanan, Alexandra Filipovich, and Alexei A. Grom. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2007;56:965–971
163. Komp DM, McNamara J, Buckley P Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989;73:2128–2132
164. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism associated with increased susceptibility to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in the Korean population. Chang YH et al. *Cytokine* 2006 ;36(1-2):45-50.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.ΣΚΟΠΟΣ

Κύριος σκοπός της μελέτης αποτέλεσε η συλλογή επιδημιολογικών και κλινικών δεδομένων βαρέως πάσχοντων ασθενών στο περιβάλλον της Μονάδος Εντατικής Θεραπείας με σύνδρομο SIRS/σήψη οι οποίοι εμφανίζουν θρομβοπενία και η αντίστοιχη των δεδομένων με αυτά παρομοίου δείγματος πλυθησμού ασθενών χωρίς θρομβοπενία,σε μια προσπάθεια καθορισμού της επίπτωσης της θρομβοπενία στον πληθυσμό των ασθενών αυτών καθώς και την ενδεχόμενη προγνωστική σημασία της εκδήλωσης θρομβοπενίας όσον αφορά την έκβαση.

Μείζον καταληκτικό σημείο αποτέλεσε η προσπάθεια προσδιορισμού ενός συγκεκριμένου προφίλ έκφρασης προφλεγμονωδών κυτοκινών ανάμεσα στους ασθενείς με εκδήλωση θρομβοπενίας σε αντίθεση με αυτούς που δεν εκδηλώνουν θρομβοπενία,και η διερεύνηση της συσχέτισης της θρομβοπενίας και του προφίλ των κυτοκινών με την έκβαση των ασθενών.Επίσης σκοπός ήταν κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση η διερεύνηση της συσχέτισης επιδημιολογικών και κλινικών δεδομένων με την θρομβοπενία,το προφίλ έκφρασης των κυτοκινών και την έκβαση των ασθενών.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός ενός προγνωστικού μοντέλου με ισχυρή στατιστική ισχύ για την τελική έκβαση,που περιελάμβανε συγκεκριμένα όρια (cut off levels) τριών παραμέτρων (APACHE score,αριθμός αιμοπεταλίων,επίπεδα suPAR)

8. Ασθενείς

Η μελέτη εκπονήθηκε σε δύο φάσεις. Αρχικά συλλέχθηκαν επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία από 42 ασθενείς με SIRS/σήψη με ή χωρίς θρομβοπενία και πραγματοποιήθηκε αιμοληψία περιφερικού αίματος προς προσδιορισμό αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, αριθμού αιμοπεταλίων και επιπέδων κυτοκινών την 3-5 ημέρα της εισαγωγής τους στην ΜΕΘ. Κατά την πρώτη φάση από τον ορό των δειγμάτων περιφερικού αίματος προσδιορίστηκαν τα επίπεδα 11 προφλεγμονωδών, αντιφλεγμονωδών κυτοκινών καθώς και επιπέδων μορίων προσκόλλησης (ICAM, VCAM, IFN γ , IL10, IL1 α , IL1 β , IL2R-CD25, IL6, IL8, TNF α , suPAR). Στην πρώτη αυτή φάση κύριο ενδιαφέρον είχε η εύρεση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων των κυτοκινών, της εμφάνισης θρομβοπενίας και της έκβασης των ασθενών. Βάση των αποτελεσμάτων της πρώτης φάσης η μελέτη επεκτάθηκε με συλλογή παρομοίων δεδομένων από 63 ακόμη ασθενείς και τον προσδιορισμό στο ορό των επιπέδων των κυτοκινών εκείνων που είχαν αναδειχθεί στατιστικά σημαντικές κατά την πρώτη φάση. (ICAM, VCAM, IFN- γ , IL-8, suPAR)

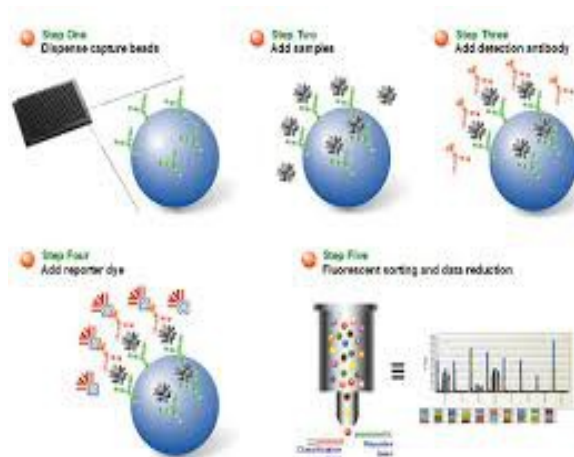
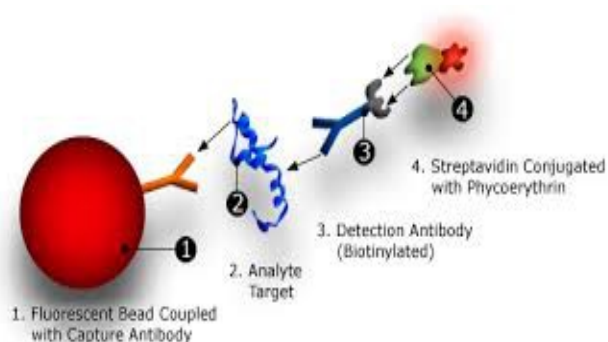
9. Μέθοδος

- Επιδημιολογικά στοιχεία συλλέχθηκαν από συνολικά 105 ασθενείς. Αναλυτικά : ηλικία, φύλο, παρουσία συμπαραμαρτούντων νοσημάτων (Διαβήτης, Χρόνια αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, Κίρρωση, Κακοήθεια), χειρουργική επέμβαση προ της εισαγωγής στην ΜΕΘ, BMI, θνητότητα μέχρι την ημέρα 28 της νοσηλείας στην ΜΕΘ, διασωλήνωση, παρουσία ενδαγγειακών συσκευών (κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες κλπ)
- Κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν από συνολικά 105 ασθενείς. Αναλυτικά : διάγνωση κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ, είδος παθογόνου και εστία λοίμωξης, γενική αίματος καθώς και πλήρης βιοχημικός και πηξιολογικός έλεγχος, SOFA ημέρα 1 εισαγωγής στην ΜΕΘ, APACHEII, αριθμός αιμοπεταλίων κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ, κατά την ημέρα της αιμοληψίας καθώς και η διακύμανση των αιμοπεταλίων κατά την διάρκεια της νοσηλείας κυρίως όσον αφορά την εμφάνιση των χαμηλότερων τιμών και τέλος η ταξινόμηση των ασθενών σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια στις κατηγορίες SIRS/σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτικό σοκ.
- Πρωινά δείγματα περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν από 10 υγιείς δότες για προσδιορισμό επιπέδων κυτοκινών.
- Η αιμοληψία στο δείγμα των 105 ασθενών πραγματοποιήθηκε την 3-5 ημέρα από την εισαγωγή στην ΜΕΘ. 5-10 ml περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν σε φιαλίδια με κιτρικό νάτριο και φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές/λεπτό για 12 λεπτά για την συλλογή πλάσματος πτωχού σε αιμοπετάλια. Η αιμοληψία πραγματοποιούνταν τις πρώτες πρωινές

ώρες για αποφυγή διακύμανσης των επιπέδων κυτοκινών βάση του κερκαδιανού ρυθμού. Τα δείγματα πλάσματος μεταφέρονταν και φυλλάσσονταν άμεσα σε θερμοκρασία -20°C .

-Ανάλογα της τιμής των αιμοπεταλίων οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες : Α(ασθενείς χωρίς θρομβοπενία) και Β (ασθενείς με θρομβοπενία). Ασθενείς με θρομβοπενία που οφειλόταν σε αποδεδειγμένη ή πιθανή αιτία όπως Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη, ενεργός αιματολογική νόσος, κακοήθεια, σύνδρομο HIT, πρόσφατη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία αποκλείονταν από την μελέτη.

-Η μέτρηση των κυτοκινών του ορού έγινε χρησιμοποιώντας την τεχνική Luminex xMAP (Luminex Corporation, Austin, TX, USA). Η τεχνική αυτή που βασίζεται στην χρήση μικροσφαιριδίων, καθιστά δυνατή την μέτρηση πολλών παραμέτρων (100-500) ανά θέση δείγματος, μέχρι και 96 έως 384 δείγματα ταυτόχρονα αναλόγως του αναλυτή που χρησιμοποιείται.



Τα μικροσφαιρίδια αποτελούνται από πολυστυρένη με διάμετρο 5.6 μm και βάφονται με δύο ή τρεις διαφορετικές βαφές. Τα μικροσφαιρίδια είναι παρόμοια σε μέγεθος αλλά διαφέρουν στην αναλογία και ποσότητα των βαφών οδηγώντας σε διαφορετικά προφίλ εκπομπής και χαρακτηριστικά φάσματος. Κάθε μικροσφαιρίδιο μπορεί να συνδεθεί με συγκεκριμένο αντίσωμα για μέτρηση βιολογικής παραμέτρου, και καθώς τα μικροσφαιρίδια διαθέτουν διαφορετική φασματική εκπομπή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ταυτόχρονη μέτρηση πολλών βιολογικών ουσιών. Οι αναλυτές Luminescence MAP λειτουργούν με βάση την κυτταρομετρία ροής. Στον αναλυτή ένας οδηγός αναρροφά τα μικροσφαιρίδια που έχουν συνδέσει τα μόρια προς μέτρηση και τα οδηγούν μέσω ενός σωλήνα για ανάγνωση από δύο laser. Το πρώτο είναι ένα laser κόκκινης δίοδου, 635nm, 10mW το οποίο ενισχύει τις εκπομπές των βαφών κάθε μικροσφαιριδίου. Το δεύτερο είναι ένα yttrium aluminum garnet laser 532nm, 13mW που ενισχύει τα σήματα της φυκοερυθρίνης που είναι συνδεδεμένη στο σύμπλοκο μικροσφαιριδίου-μορίου προς μέτρηση και οι εκπομπές του συμπλόκου μικροσφαιρίδιο-βιολογικό μόριο-φυκοερυθρίνης διαβάζονται από ένα φωτοπολλαπλασιαστικό σωλήνα. Με αυτήν την τεχνική από κάθε μικροσφαιρίδιο μπορούν να ανιχνευθούν πολλά σήματα αναλόγως του αριθμού των αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση βιολογικών μορίων. Η τεχνική αυτή έχει αρκετά πλεονεκτήματα όπως μειωμένους χρόνους επώασης του δείγματος, αναπαραγωγιμότητα, άριστη ευαισθησία και ειδικότητα, μειωμένες ανάγκες για το μέγεθος του δείγματος και κυρίως ταυτόχρονη μέτρηση πολλών παραμέτρων ανά δείγμα. Στην περίπτωση μας για την μέτρηση των κυτοκινών πλην του suPAR χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό kit ProcartaPlex™ immunoassays, eBioscience, Inc. San Diego, CA, USA, ενώ για την μέτρηση του suPAR χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό kit (suPARnostic Standard kit; ViroGates A/S, Birkerød, Denmark) με ένζυμο ανοσοπροσρόφησης και με όρια ευαισθησίας 0.1ng/ml.

10.1 ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ

Κατά την πρώτη φάση της μελέτης κύριως σκοπός ήταν η απόδειξη στατιστικής συσχέτισης διαφορών των επιπέδων κυτοκινών ορού ορού μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (Α,Β) στα πλαίσια ενός screening. Τα κύρια επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία των δύο ομάδων ασθενών φαίνονται στους παρακάτω πίνακες. Η ομάδα Α περιλαμβάνει ασθενείς χωρίς

	PLT(ληψη δειγματος)	PLT (εισαγωγή)	Είδος λοίμωξης
SIRS ΧΩΡΙΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ			
A1	163000	135000	ARDS
A2	144000	132000	ΟΑΑ
A3	392000	392000	ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ
A4	325000	223000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A5	128000	288000	ARDS
A6	205000	300000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A7	216000	313000	ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΣ
A8	120000	113000	ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΣ-ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΣ
A9	136000	100000	ΟΑΑ-ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ
A10	211000	260000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A11	243000	100000	ΠΟΛΥΤΡΑΥΜΑΤΙΑΣ
A12	462000	163000	ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ
A13	100000	183000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A14	232000	242000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A15	451000	285000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A16	140000	225000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A17	219000	55000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A18	180000	155000	ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ
A19	232000	318000	ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ
A20	232000	208000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
A21	194000	256000	ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ

--

	PLT(ληψη δειγματος)	PLT (εισαγωγή)	Είδος λοίμωξης
SIRS ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ			
B1	10000	232000	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ,ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
B2	63000	5000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
B3	10000	130000	ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK
B4	7000	115000	CA ΕΓΚΑΡΣΙΟΥ,ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΣ
B5	23000	67000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
B6	65000	140000	ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑ
B7	10000	32000	ΠΥΟΝΕΦΡΟΣ-ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ
B8	11000	125000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
B9	24000	51000	ΕΜΒΟΛΗ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ-ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK
B10	30000	45000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
B11	15000	21000	ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
B12	52000	57000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
B13	24000	136000	ΟΑΑ-ΕΜΠΥΡΕΤΟΣ ΦΥΣΑΛΛΙΔΩΔΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ
B14	68000	246000	ΚΑΡΔΙΟΓΕΝΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ ΟΝΑ
B15	73000	225000	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
B16	30000	133000	ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΣΗΨΗ ΜΕΤΑ ΕΝΤΕΡΕΚΤΟΜΗΣ
B17	18000	140000	ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK
B18	20000	50000	ΣΗΞΑΙΜΙΑ-ΦΑΙΟΧΡΟΜΟΚΥΤΤΩΜΑ
B19	18000	17000	NHL – ΣΗΨΗ
B20	10000	90000	ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑ,ΚΟΛΙΤΙΔΑ
B21	19000	21000	ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK

θρομβοπενία ενώ η ομάδα Β ασθενείς με θρομβοπενία.

Τιμές PLT εισαγωγής στην ΜΕΘ,κατά την στιγμή της αιμοληψίας,καθώς και είδος λοίμωξης.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	Ομάδα Α(SIRS χωρίς θρομβοπενία)	Ομάδα Β(SIRS με θρομβοπενία)
Ασθενείς	21	21
Ηλικία (mean)	62	68
Φύλο Α/Θ	13/8	10/11/16
Plt mean(range) /ml	250000(100000-462000)	28000(7000-73000)
Gram - σήψη	7/21	7/21
SOFA score day 1 median(range)	7(2-13)	9(5-16)
APACHE II score median(range)	15(6-20)	19(8-28)
SIRS/ΣΗΨΗ vs ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK	12/9	8/13
ΕΚΒΑΣΗ ΘΑΝΑΤΟΣ	11/21	19/21

	ICAM ng/n	VCAM ng/	INFg pg/M	IL-10/CSI	IL-1alpha	IL-1beta/IL	IL-2RA/CD	IL-6 pg/mL	IL-8/CXCL	TNFa pg/mL	sUPAR ng/mL
SIRS ΧΩΡΙΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ											
A1	104.00	237.42	52.92	20.61	23.07	12.87	275.90	47.62	4.78	51.34	4.37
A2	332.28	398.33	58.17	18.14	26.96	12.51	303.49	43.03	8.32	38.44	23.77
A3	57.20	92.16	48.49	18.35	37.90	12.93	206.13	37.86	5.48	42.93	1.73
A4	61.71	95.99	71.02	38.74	46.21	14.65	367.92	65.79	7.35	56.39	6.60
A5	83.24	261.50	47.35	14.13	26.07	8.12	488.46	78.64	6.27	26.34	15.40
A6	36.20	176.61	49.17	20.20	45.11	8.74	647.45	43.54	4.85	40.72	6.75
A7	68.38	247.33	5.40	1.20	1.00	1.04	142.08	9.16	3.75	1.05	7.85
A8	414.56	648.66	4.66	22.65	1.06	1.08	330.57	25.93	8.34	9.73	15.13
A9	295.00	604.59	3.44	3.03	1.08	1.20	135.17	10.37	5.73	2.56	33.08
A10	196.56	418.55	3.56	3.59	1.05	1.12	515.43	2242.03	122.59	4.49	10.51
A11	190.85	389.58	3.50	1.05	1.12	1.05	545.37	17.91	1.05	1.12	6.43
A12	95.28	181.32	4.99	2.75	3.01	1.06	298.83	91.02	4.85	2.56	2.93
A13	169.39	127.10	5.10	3.59	3.01	1.15	618.75	195.74	14.99	1.10	15.19
A14	21.61	67.88	57.14	23.75	48.66	8.56	253.22	141.71	6.17	42.13	2.82
A15	57.58	65.94	59.38	21.23	34.51	10.88	787.72	56.41	6.53	43.53	7.99
A16	182.25	458.14	3.60	1.19	1.05	1.05	274.51	49.14	6.86	2.56	20.43
A17	90.00	233.47	39.55	11.29	17.81	9.36	412.84	48.63	4.91	29.54	9.05
A18	33.77	159.52	52.71	20.61	42.91	11.55	398.36	51.40	7.46	44.9	3.37
A19	37.00	176.61	38.51	10.17	30.19	7.24	573.91	54.66	5.06	30.01	4.73
A20	41.39	139.08	56.31	18.56	41.25	9.54	302.46	42.51	5.57	43.13	5.38
A21	292.61	428.50	3.90	2.45	3.44	1.05	220.71	50.65	2.97	1.00	7.60

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	ICAM ng/n	VCAM ng/	INFg pg/M	IL-10/CSI	IL-1alpha	IL-1beta/IL	IL-2RA/CD	IL-6 pg/mL	IL-8/CXCL	TNFa pg/mL	sUPAR ng/mL
SIRS ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ											
B1	264.92	236.02	23.34	6.78	19.69	5.19	184.06	40.97	19.37	20.65	21.22
B2	451.29	391.20	5.00	3.59	9.51	3.02	418.88	228.62	40.51	4.49	27.54
B3	220.09	297.16	4.80	22.85	3.44	1.03	311.29	1069.09	48.42	1.34	22.55
B4	269.76	476.02	4.88	18.14	3.01	1.08	230.40	917.36	148.29	5.25	17.36
B5	90.71	182.46	19.49	8.80	6.61	4.33	553.69	34.20	22.09	16.3	8.55
B6	129.23	663.48	3.22	1.09	1.03	1.07	591.56	7.32	5.28	1.05	11.99
B7	206.33	389.71	4.50	1.18	4.67	2.81	310.77	21.82	7.86	7.16	10.61
B8	153.12	287.03	3.20	28.03	5.46	1.19	696.67	255.72	15.09	5.25	12.65
B9	683.11	409.56	4.20	8.33	1.13	1.20	490.38	234.40	11.61	5.25	30.85
B10	36.20	182.92	4.60	1.03	3.85	1.08	105.36	2.75	1.21	2.56	8.04
B11	534.79	644.97	5.80	155.22	8.08	6.10	1979.52	6194.45	2310.06	15.63	88.02
B12	279.41	349.43	5.00	9.37	3.85	1.03	1685.86	250.62	218.08	1.15	118.71
B13	230.33	431.10	5.80	104.10	3.85	4.06	109.76	1353.73	39.77	13.47	7.64
B14	122.49	339.85	23.70	7.02	13.93	6.42	588.86	100.19	5.45	25.57	12.41
B15	127.55	485.72	3.00	1.01	3.85	1.20	312.07	50.90	8.20	1.11	25.53
B16	138.59	208.46	5.55	4.26	5.46	1.18	460.39	13.03	4.78	12.7	16.35
B17	221.96	1061.28	4.60	13.92	1.06	1.19	180.73	7.63	4.78	1.13	8.37
B18	118.42	149.88	5.10	14.77	5.07	3.16	182.63	451.19	51.60	6.57	10.87
B19	62.82	568.78	3.70	4.26	1.13	1.08	526.76	45.07	17.18	1.03	3.33
B20	707.40	356.83	15.03	53.22	4.67	4.39	868.09	16.50	6.93	11.07	32.95
B21	120.12	303.99	3.90	5.92	3.01	1.13	253.59	130.39	12.52	2.56	12.79

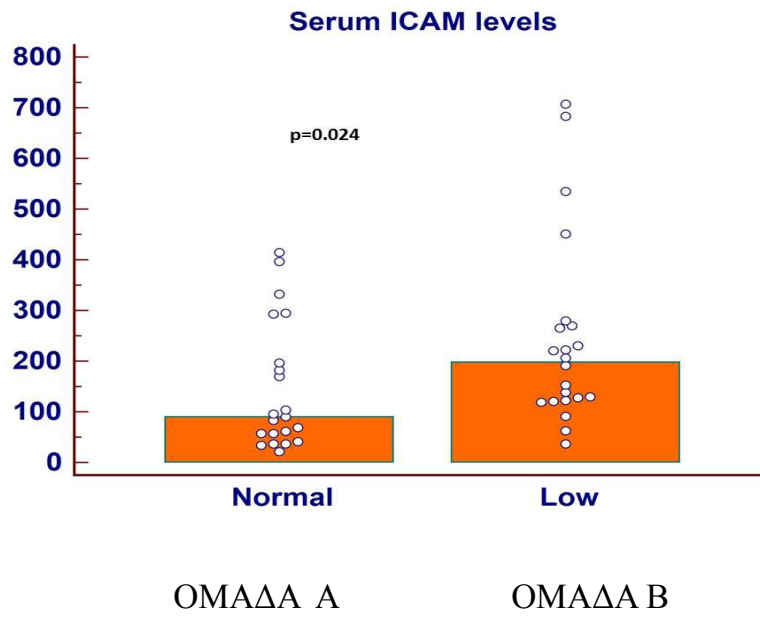
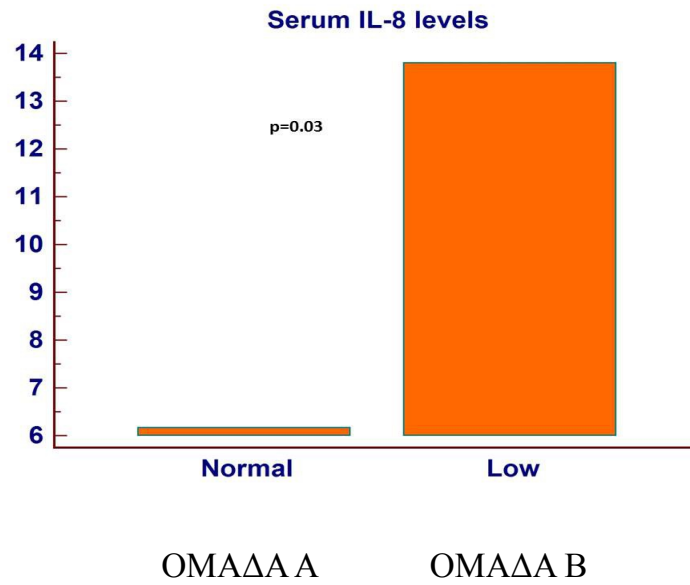
Επίπεδα κυτοκινών και μορίων προσκόλλησης στις ομάδες Α,Β αντίστοιχα.

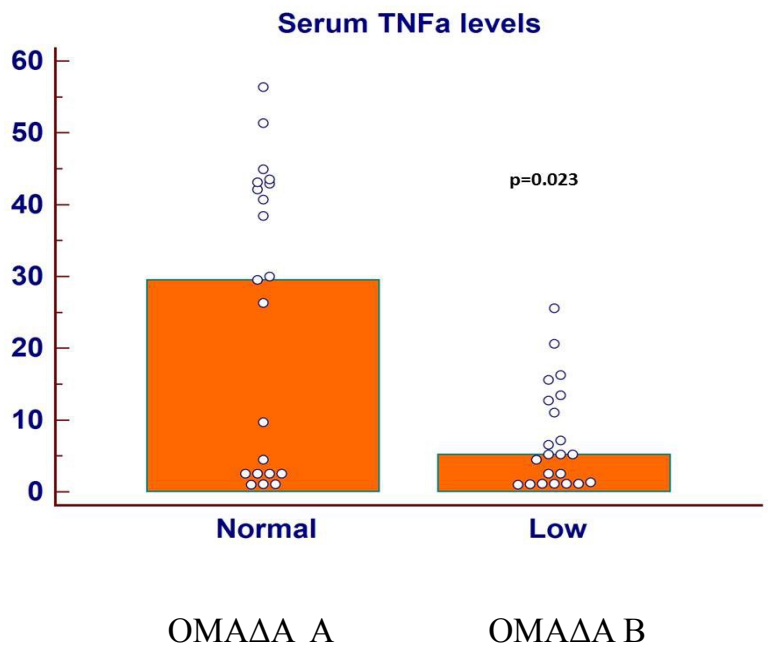
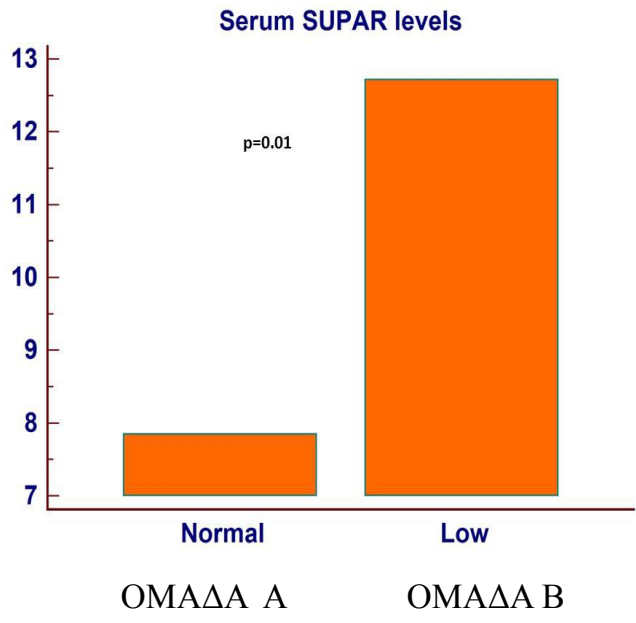
10.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.

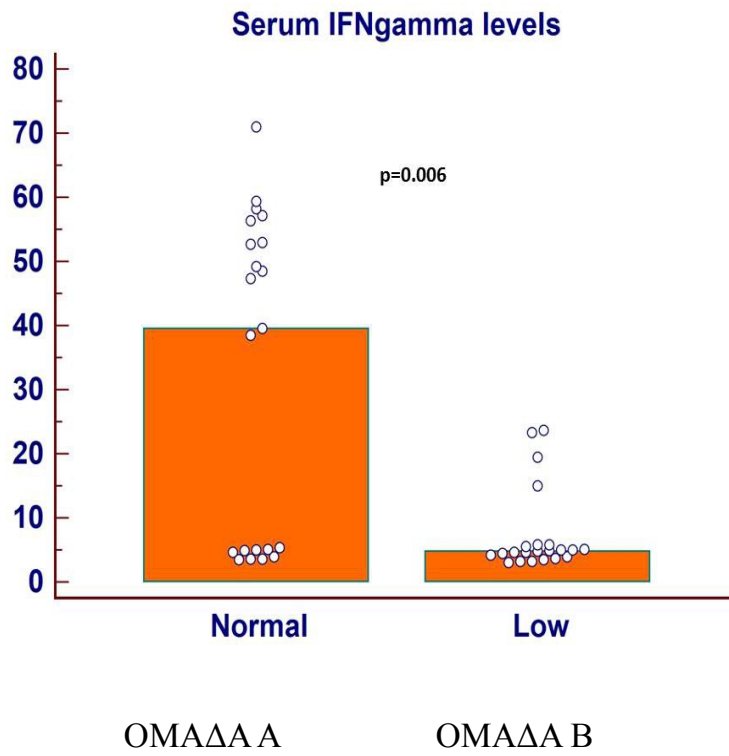
Κατά την πρώτη φάση της μελέτης κύριο μέλημα αποτέλεσε η διερεύνηση ανάδειξης διαφορών μεταξύ των επιπέδων προφλεγμονωδών, αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και μορίων προσκόλλησης μεταξύ των δύο ομάδων. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα MedCalc. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν οι κάτωθι μεταβλητές:

- ηλικία, φύλο
- σηπτικό σοκ vs σοβαρής σήψης/σήψης
- APACHE II score
- SOFA score την ημέρα 1 (εισαγωγή στην ΜΕΘ)
- βακτηριαιμία vs όχι βακτηριαιμία
- λοίμωξη από gram – vs λοίμωξη από μη gram -
- συνοσηρότητα (Διαβήτης, ΧΝΑ, ΧΑΠ, ΚΑ)
- επίπεδα κυτοκινών
- αριθμός αιμοπεταλίων

Τα αποτελέσματα όσον αφορά το κύριο καταληκτικό σημείο της πρώτης φάσης για την ανάδειξη διαφορών μεταξύ των επιπέδων κυτοκινών μεταξύ των δύο ομάδων συνοψίζονται στους πίνακες που ακολουθούν. Αναλυτικά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κυτοκινών ιντερλευκίνη 6, ιντερλευκίνη 1α, ιντερλευκίνη 1β, ιντερλευκίνη 2R, ιντερλευκίνη 10. Αντίθετα στατιστικά σημαντικές διαφορές ανευρέθησαν όσον αφορά τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες TNFα, ιντερφερόνη γ, ιντερλευκίνη 8, suPAR καθώς και των επιπέδων του μορίου προσκόλλησης ICAM1. Τα επίπεδα της IL8, suPAR και ICAM1 ήταν πολύ υψηλότερα στην ομάδα της θρομβοπενίας, ενώ τα επίπεδα του TNFα και IFNγ χαμηλότερα







11.1 ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΣΗ

Κατά την δεύτερη και κύρια φάση της μελέτης μας επεκτείναμε το δείγμα των ασθενών από 42 σε 105 συνολικά σε μια προσπάθεια να ισχυροποιήσουμε τα ευρήματα της πρώτης φάσης όσον αφορά τις διαφορές στα επίπεδα των κυτοκινών ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών. Συνολικά 105 ασθενείς κατά το διάστημα 2009-2012 συμπεριλήφθησαν στο τελικό δείγμα. Από αυτούς 49 κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα χωρίς θρομβοπενία και 56 στην ομάδα της θρομβοπενίας. Οι 56 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν περαιτέρω σε ασθενείς που εμφάνισαν ήπια θρομβοπενία (100.000-150000/ml), μέτρια θρομβοπενία (50000-100000/ml) και σοβαρή θρομβοπενία (<50000/ml). Κλινικά, εργαστηριακά και επιδημιολογικά συλλέχθηκαν προοπτικά για όλους τους ασθενείς. Γενικά κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από την μελέτη αποτελούσαν η HIV λοίμωξη, μηχανική υποστήριξη αναπνοής για 72 ώρες πριν την εισαγωγή στην ΜΕΘ, εγκεφαλικός θάνατος καθώς και μη ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής κατά την διάρκεια νοσηλείας στην ΜΕΘ. Ειδικά για τους ασθενείς που εκδήλωσαν θρομβοπενία περαιτέρω κριτήρια αποκλεισμού όπως αναφέρθηκε αποτελούσαν προφανείς αιτίες εκδήλωσης θρομβοπενίας όπως Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη, ενεργός αιματολογική νόσος, κακοήθεια, σύνδρομο HIT, πρόσφατη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Η έκβαση ορίστηκε η θνητότητα κατά την παραμονή στην ΜΕΘ.

Από τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα προσδιορίστηκε το SOFA score της ημέρας εισαγωγής (ημέρα 1) το οποίο χρησιμοποιήθηκε και ως μεταβλητή στην πολυπαραγοντική ανάλυση καθώς και το APACHEII score. Δείγματα περιφερικού αίματος λήφθηκαν από την 3 μέχρι και την 5 ημέρα νοσηλείας όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της μεθόδου. Στο τελικό δείγμα ασθενών εστίασαμε στην μέτρηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών που αναδείξαμε κατά την πρώτη φάση της μελέτης δηλαδή της ιντερλευκίνης 8, του ICAM1, του VCAM1, του suPAR, και της ιντερφερόνης γ .

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών του τελικού δείγματος φαίνονται στον πίνακα 1. Αναλυτικότερα 58 ασθενείς εμφάνιζαν λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, 15 ασθενείς είχαν λοίμωξη ουροποιητικού, 15 ασθενείς παρουσίαζαν ενδοκοιλιακή λοίμωξη όπως περιτονίτιδα, χολαγγειίτιδα και εκκολπωματίτιδα, 6 ασθενείς εμφάνιζαν βακτηριαιμία χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης, 4 ασθενείς είχαν λοίμωξη ΚΝΣ, 5 ασθενείς λοίμωξη μαλακών ιστών και 2 ασθενείς είχαν βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ασθενών					
Κλινικά χαρακτηριστικά	Ομάδα χωρίς θρομβοπενία	Ομάδα Θρομβοπενίας			Στατιστικά
		Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή	
Ασθενείς	49/105 (47%)	15/105 (14%)	7/105 (7%)	34/105 (32%)	-----
Ηλικία	64, (21-85)	79, (45-89)	61, (53-82)	66, (28-90)	n.s
Φύλο Α/Γ	32/17	7/8	6/1	17/17	n.s
Χειρουργείο	11/49	4/15	1/7	7/34	n.s
Κακοήθεια	5/49	1/15	2/7	9/34	n.s
Συννοσηρότητα	33/49	12/15	3/7	19/34	n.s
Διαβήτης	12/49	3/15	1/7	8/34	n.s
ΧΑΠ	10/49	2/15	0/7	5/34	n.s
ΚΑ	9/49	3/15	2/7	6/34	n.s
XNA	7/49	2/15	1/7	3/34	n.s
APACHE score, median, range	16, (5-24)	18, (8-31)	19, (15-22)	21, (9-30)	p<0.0001
SOFA score (day1), median, range	6, (1-12)	8, (6-14)	7, (5-11)	9, (5-16)	p< 0.001
Σοβαρή σήψη/Σηπτικό σοκ	36/13	3/12	4/3	8/26	p<0.0001
Βακτηριαμία	6/49	1/15	2/7	13/34	p=0.007
Gram – σήψη	34/49	2/15	3/7	17/34	n.s
IFNa, median, range (pg/ml)	1.0 (1.0-71.0)	3.3 (1.0-47.3)	1.0 (1.0-23.7)	3.2 (1.0-126.4)	n.s
ICAM, median, range (ng/ml)	80.1 (18.3-747.9)	123.3 (36.4-414.6)	175.7 (95.9-515.7)	226.1 (49.5-835.2)	p<0.0001
IL8, median, range (pg/ml)	7.2 (0.2-174.2)	14.9 (5.3-62.7)	23.1 (3.9-72.1)	38.1 (4.3-1140.4)	p<0.0001
VCAM, median, range (ng/ml)	47.8 (8.0-428.5)	47.3 (25.9-648.7)	37.2 (11.3-339.8)	47.8 (5.6-1061.3)	n.s
SUPAR, median, range (ng/ml)	5.1 (1.4-10.5)	10.7 (3.5-113.9)	8.4 (6.6-33.7)	13.5 (3.3-57.6)	p<0.0001
Θνητότητα στην ΜΕΘ (%)	11/49 (22%)	10/15 (67%)	5/7 (71%)	31/34 (91%)	p<0.0001

ns=μη στατιστικά σημαντικό εύρημα

11.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων έγινε χρησιμοποιώντας το τεστ κατά Fisher για διχοτομημένες ή κατηγοριοποιημένες μεταβλητές, και με το τεστ κατά Mann-Whitney U για συνεχόμενες μεταβλητές. Ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ 2 μεταβλητών υπολογίστηκε με την συσχέτιση κατά Spearman. Η σύγκριση των επιπέδων κυτοκινών μεταξύ των ομάδων ασθενών με διαφορετικά επίπεδα αριθμού αιμοπεταλίων αλλά και απολύτου αριθμού ουδετεροφίλων έγινε με μονόδρομη ανάλυση μεταβλητότητας κατά ANNOVA. Ο χρόνος μέχρι τον θάνατο ορίστηκε από την ημέρα της εισαγωγής μέχρι την ημέρα θανάτου από οποιαδήποτε αιτία. Για την εκτίμηση της θνητότητας στις 28 ημέρες, ο χρόνος μέχρι τον θάνατο ορίστηκε μέχρι την ημέρα +28 από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Κατά την πολυπαράγοντική ανάλυση ενσωματώθηκαν οι ακόλουθες μεταβλητές:

- ηλικία, φύλο
- σηπτικό σοκ vs σοβαρής σήψης/σήψης
- APACHE II score
- SOFA score την ημέρα 1 (εισαγωγή στην ΜΕΘ)
- βακτηριαιμία vs όχι βακτηριαιμία
- λοίμωξη από gram – vs λοίμωξη από μη gram -
- συνοσηρότητα (Διαβήτης, ΧΝΑ, ΧΑΠ, ΚΑ)
- επίπεδα κυτοκινών
- αριθμός αιμοπεταλίων

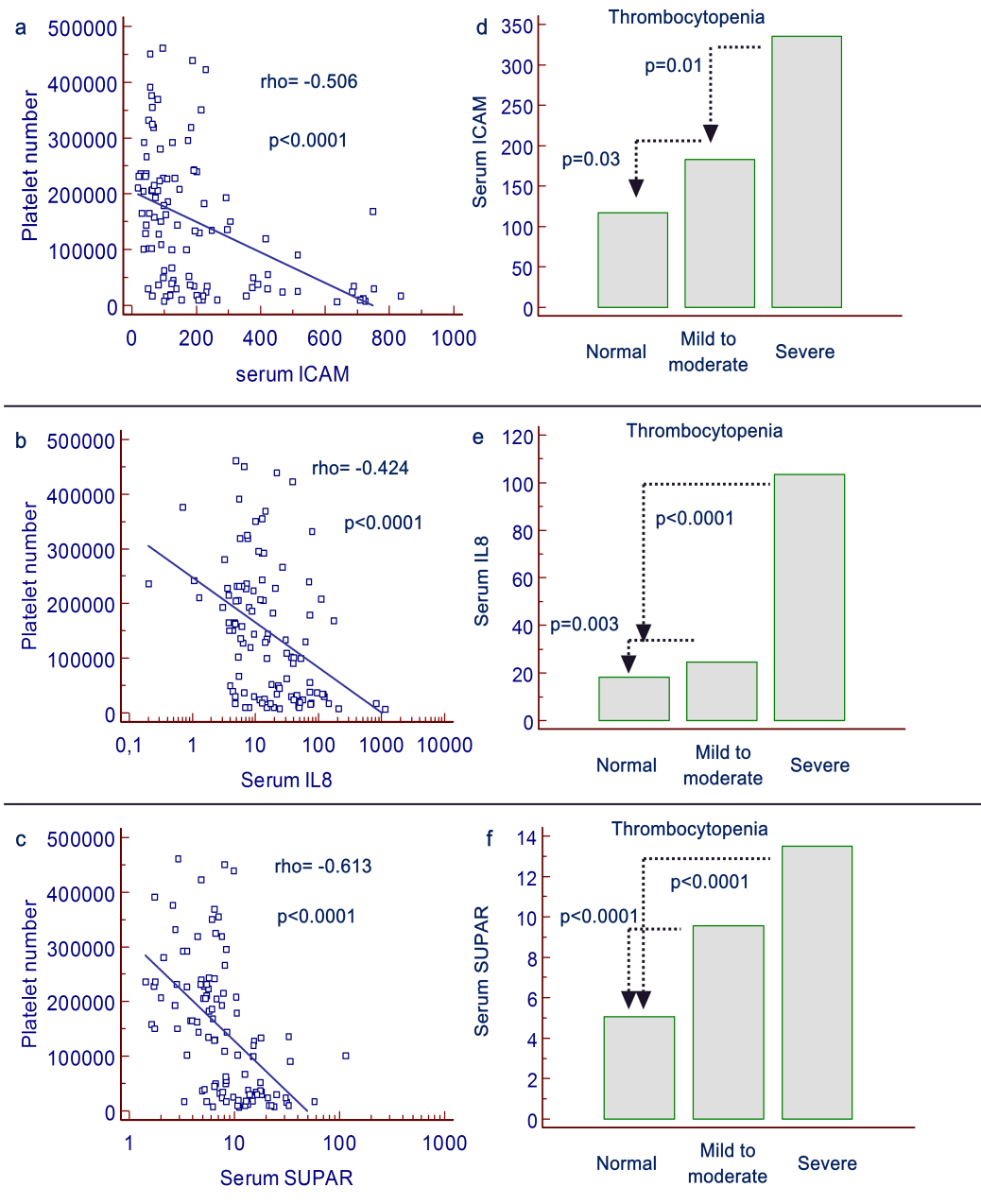
Η μέθοδος ROC (receiver operating characteristics) χρησιμοποιήθηκε για την εξακρίβωση των καλύτερων ορίων τιμών μεταβλητών για την πρόγνωση της θνητότητας στην ΜΕΘ βάση της εκτίμησης των τιμών στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και διαλέγοντας την καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα.

11.3 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

Στο δείγμα μας 53% των ασθενών ήταν θρομβοπενικοί κατά την εισαγωγή (56). Πιο αναλυτικά ήπια, μέτρια και σοβαρή θρομβοπενία είχαν 15 (14%), 7 (7%), 34 (32%) αντίστοιχα. Ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία είχαν υψηλότερο APACHE II score κατά την εισαγωγή, υψηλότερο SOFA score κατά την εισαγωγή, υψηλότερες τιμές ICAM1, IL8, suPAR, υψηλότερη εμφάνιση βακτηριαιμίας και υψηλότερη πιθανότητα να εμφανιστούν με εικόνα σηπτικού σοκ σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες. Τέλος εμφάνιζαν σημαντικά αυξημένη θνητότητα σε σχέση με ασθενείς χωρίς θρομβοπενία. (Πίνακας 1 Εικόνα 1)

11.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΣΥΜΠΑΡΑΜΑΡΤΟΥΝΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων κυτοκινών μεταξύ των ομάδων και σε συσχέτιση με την ύπαρξη ή όχι συμπαρμαρτούντων νοσημάτων όπως Διαβήτης, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια ή Καρδιακή Ανεπάρκεια. (Πίνακας 1)



Εικόνα 1:Σημαντικά υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και μορίων προσκόλλησης στην ομάδα της θρομβοπενίας σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς θρομβοπενία.

11.5 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Χρησιμοποιήθηκε η συσχέτιση κατά Spearman για να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ των μεταβλητών που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο της στατιστικής ανάλυσης και του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά την εισαγωγή. Παράμετροι με στατιστικά σημαντική συσχέτιση ήταν

- 1) APACHE II score, [rho=-0.538, (95% CI, -0.662 to -0.387), p<0.0001]
- 2) SOFA score at day +1 of admission, [rho=-0.557, (95% CI, -0.677 to -0.410), p<0.0001]
- 3) επίπεδα ICAM, [rho=-0.506, (95% CI, -0.636 to -0.348), p<0.0001]
- 4) επίπεδα suPAR, [rho=-0.613, (95% CI, -0.720 to -0.477), p<0.0001]
- 5) 5) serum IL-8 levels, [rho=-0.424, (95% CI, -0.569 to -0.252), p<0.0001].

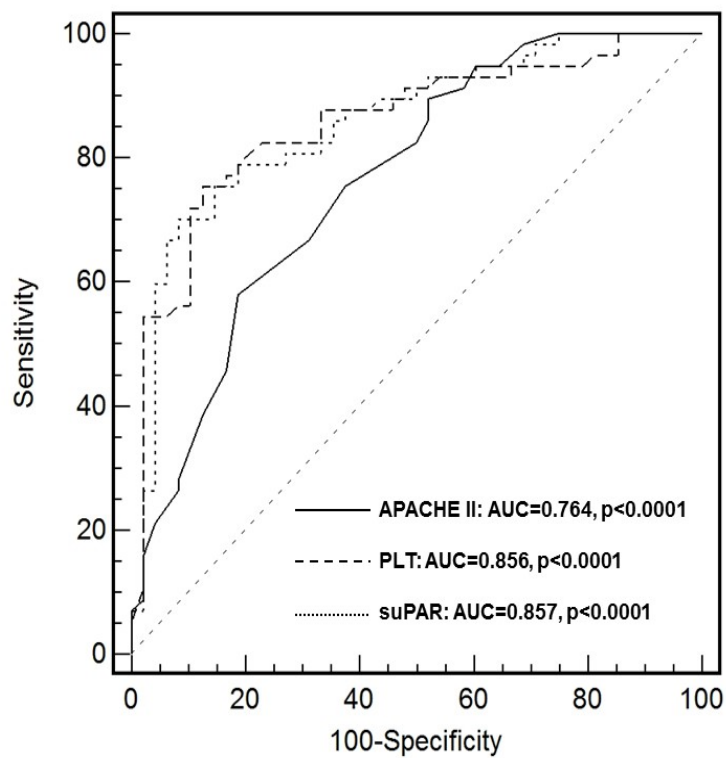
11.6 ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΜΕΘ ΣΤΙΣ 28 ΗΜΕΡΕΣ-ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

36 από τους 105 ασθενείς απεβίωσαν κατά τις πρώτες 28 ημέρες της νοσηλείας στην ΜΕΘ, με αποτέλεσμα η πρώιμη θνητότητα στις 28 ημέρες να είναι 36%. Η μέση περίοδος μέχρι τον θάνατο ήταν την ημέρα +14.5 (εύρος, 5-28). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το υψηλότερο APACHE II score, η θρομβοπενία, και τα υψηλότερα επίπεδα suPAR, σχετίζονταν στατιστικά με υψηλότερη ρίσκο θανάτου μέχρι την ημέρα 28. (Πίνακας 2)

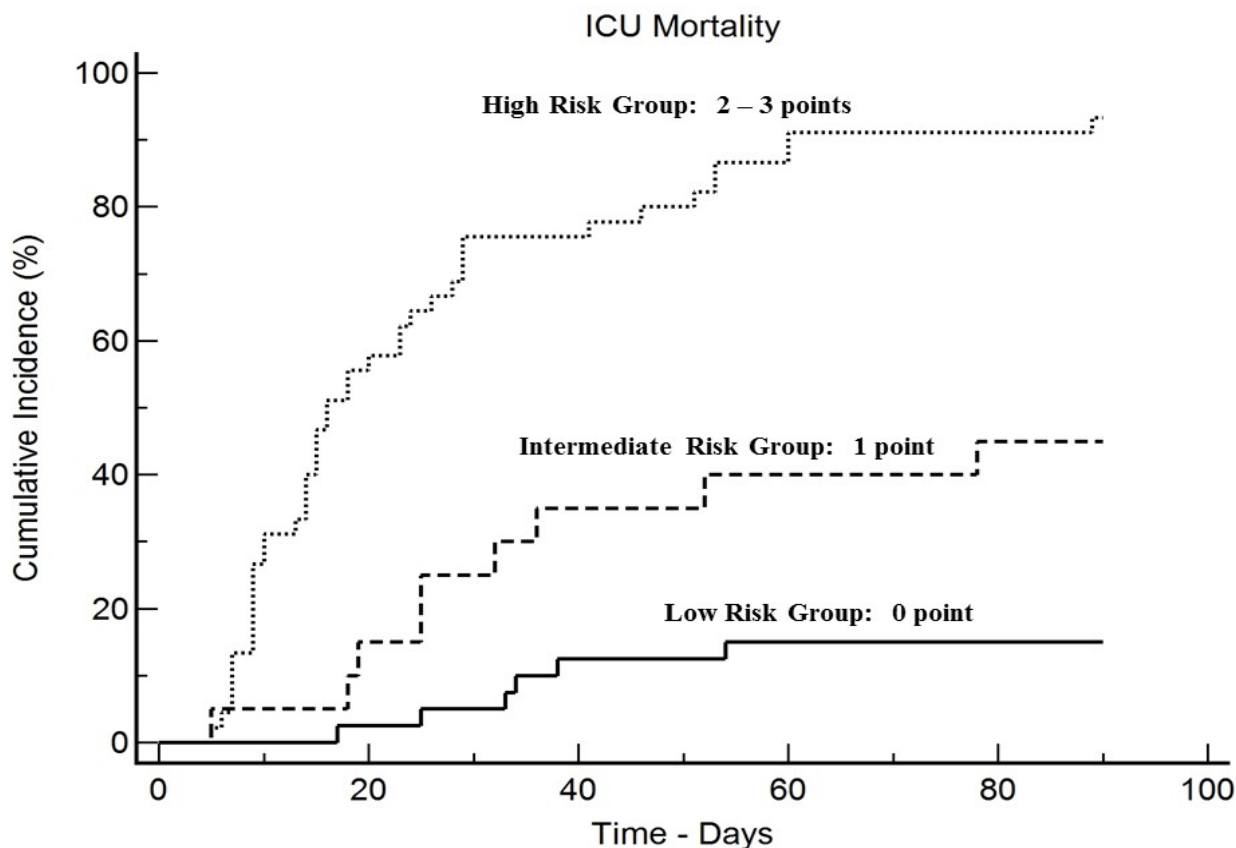
Πραγματοποιήθηκε επίσης ανάλυση ROC για την εκτίμηση των βέλτιστων ορίων τιμών των 3 παραμέτρων που αναδείχθηκαν σημαντικές στην πολυπαραγοντική ανάλυση για πρόγνωση της θνητότητας στις 28 ημέρες. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για το APACHE II score, την τιμή των αιμοπεταλίων και των επιπέδων του suPAR ήταν 0.719, 0.840 και 0.787 αντίστοιχα. (Εικόνα 2). Η ευαισθησία και ειδικότητα για APACHE II score >18 ήταν 63% και 73% αντίστοιχα. Η ευαισθησία και ειδικότητα της τιμής των αιμοπεταλίων $\leq 120000/\text{ml}$ ήταν 82% και 75%, ενώ η ευαισθησία και ειδικότητα επιπέδων suPAR >7.6 ήταν 82% και 73% για την πρόγνωση της θνητότητας μέχρι τις 28 ημέρες.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ως άνω βέλτιστα όσον αφορά την πρόγνωση της θνητότητας επίπεδα παραμέτρων, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες βάση του APACHE II score (APACHE II >18), των τιμών των αιμοπεταλίων (PLT $\leq 20000/\text{ml}$), και των επιπέδων του suPAR (suPAR >7.6). Σε κάθε ασθενή δόθηκε 0, 1, 2, 3 πόντοι ανάλογα με την εκπλήρωση ή όχι των ορίων των παραπάνω παραμέτρων. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το σύστημα βαθμολόγησης αυτό παρέμεινε ο μόνος και σημαντικότερος παράγων για την πρόγνωση της θνητότητας στις 28 ημέρες. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου (2-3 πόντοι) συμπεριλήφθησαν 45 ασθενείς (43%), στην ομάδα μέσου κινδύνου (1 πόντος) συμπεριλήφθησαν 23 ασθενείς (22%) ενώ στην ομάδα χαμηλού κινδύνου (0 πόντοι) 37 ασθενείς. Η ομάδα μέσου κινδύνου σχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα σε σχέση με την ομάδα χαμηλού κινδύνου [Hazard Ratio (HR) = 3.95 (95% CI, 1.67 to 14.43), p = 0.003], ενώ η ομάδα υψηλού κινδύνου σχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα τόσο σε σύγκριση με την ομάδα μέσου κινδύνου [HR = 3.70 (95% CI, 1.90 to 6.02), p < 0.0001] όσο και με την ομάδα χαμηλού κινδύνου [HR = 12.73 (95% CI, 6.62 to 23.24), p < 0.0001]. Η συνολική επίπτωση της θνητότητας στις 3 ομάδες ήταν 3% (χαμηλού κινδύνου), 26% (μέσου κινδύνου) και 69% (υψηλού κινδύνου). (Εικόνα 3)

Πίνακας 2: ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ 28/ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ				
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	Odds ratio	lower 95% CI	upper 95% CI	p-value
APACHE score	1.12	1.02	1.24	0.03
Θρομβοπενία	4.31	1.31	14.10	0.01
Επίπεδα suPAR	1.14	1.01	1.30	0.04



Εικόνα 2: AUC για τις 3 στατιστικά σημαντικές παραμέτρους όσον αφορά την θνητότητα μέχρι τις 28 ημέρες



Εικόνα 3: Κατηγοριοποίηση ασθενών σε ομάδες υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου αναλόγως των τιμών 3 παραμέτρων (APACHE II, αιμοπετάλια, suPAR)

11.7 ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ: ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ

Η συνολική θνητότητα των ασθενών του δείγματος μας ήταν 54% (57/105). Ο μέσος χρόνος του θανάτου μετά την εισαγωγή στην ΜΕΘ ήταν την ημέρα +19 (εύρος 5-89). Η αιτία θανάτου ήταν σχετιζόμενη με την σήψη και στους 57 ασθενείς. Από τους 57 ασθενείς που απεβίωσαν οι 21 επιβίωσαν του αρχικού επεισοδίου της σήψης για να καταλήξουν στην συνέχεια από δευτεροπαθείς λοιμώξεις όπως πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα, σήψη σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα και άλλα αίτια. Η πολυπαραγοντική ανάλυση τόσο αφορά την ολική θνητότητα έδειξε και πάλι ότι το υψηλότερο APACHE II score, η θρομβοπενία και τα υψηλότερα επίπεδα suPAR σχετιζόταν

με στατιστικά ισχυρή σχέση με τον σχετικό κίνδυνο ολικής θνητότητας και μάλιστα το νέο σύστημα βαθμολόγησης που προτείναμε διατηρούσε την προγνωστική του αξία.

11.8 ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ.

Από τους 49 ασθενείς με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων κατά την εισαγωγή και αντιστοίχως κατά την αιμοληψία για προσδιορισμό των επιπέδων των κυτοκινών, 18 εκδήλωσαν τελικά θρομβοπενία κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ. Αναστροφή των χαμηλών τιμών των αιμοπεταλίων αντίστοιχα από τους 56 θρομβοπενικούς ασθενείς της εισαγωγής διαπιστώθηκε στους 13. Ανάπτυξη θρομβοπενία ή μη ανάκτηση φυσιολογικών τιμών αιμοπεταλίων κατά την κλινική πορεία των ασθενών (53 συνολικά) συνδέεται με στατιστικά σημαντικά αυξημένη θνητότητα (48/53 ασθενείς), σε σύγκριση με τους ασθενείς που ποτέ δεν εκδηλώνουν θρομβοπενία ή εμφανίζεται αποκατάσταση σε φυσιολογικές τιμές (52 ασθενείς-θνητότητα 9/52) $p < .0001$.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανάπτυξη θρομβοπενίας ή μη αναστροφή των χαμηλών τιμών των αιμοπεταλίων κατά την διάρκεια της σήψης [OR=14.2, (95% CI, 4.8 – 41.8), $p < 0.0001$] και τα επίπεδα suPAR [OR=1.1, (95% CI, 1.0 – 1.2), $p = 0.029$] ήταν οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες ολικής θνητότητας.

12. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Στο δείγμα των 105 ασθενών μας διενεργήθηκαν συνολικά 53 αναρροφήσεις μυελού των οστών εκ των οποίων 48 στην ομάδα που εμφάνισε θρομβοπενία και 5 στην ομάδα που δεν εμφάνισε θρομβοπενία στα πλαίσια διερεύνησης του φαινομένου της αιμοφαγοκυττάρωσης. Αναδρομικά συλλέγοντας κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα υπολογίστηκε η πιθανότητα εμφάνισης αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου χρησιμοποιώντας το HScore (<http://saintantoine.aphp.fr/score>) το οποίο χρησιμοποιεί κυρίως εργαστηριακές μεταβλητές για τον υπολογισμό της πιθανότητας ύπαρξης του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται είναι ύπαρξη γνωστής

ανοσοκαταστολής, μέγιστη θερμοκρασία, οργανομεγαλία (ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία), επίπεδα φερίτινης, τριγλυκεριδίων, ινωδογόνου και SGOT, ύπαρξη κυτοπενιών (1,2,3) καθώς και ανάδειξη φαγοκυττάρωσης σε αναρόφηση μυελού των οστών. Η βαθμολογία του Hscore κυμαίνεται από <90 με πιθανότητα ύπαρξης αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου <1% μέχρι και >250 με πιθανότητα ύπαρξης αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου >99%.

Σύνολο ασθενών 105	Ομάδα Α 49 ασθενείς	Ομάδα Β 56 ασθενείς
Hscore	Median 111 (range 88-131)	Median 139 (range 105-269)
% πιθανότητα αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου	4.00%	16.00%

Το ασφαλέστερο cut off όριο του Hscore είναι σύμφωνα με τους ερευνητές 169 πόντοι που εξασφαλίζουν ευαισθησία 93% και ειδικότητα 86% για την διάγνωση του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου. Πράγματι και εμείς στην ομάδα των ασθενών με θρομβοπενία και δη των ασθενών με βαριά θρομβοπενία αναγνωρίσαμε δύο περιστατικά αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (2/56- 3%) με Hscore 233 και 269 αντίστοιχα επιβεβαιώνοντας το γεγονός της σχετικής σπανιότητας του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου ως αιτιολογικού παράγοντα εμφάνισης θρομβοπενίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η θρομβοπενία ως εκδήλωση είναι πολύ συχνή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι από παρατηρήσεις κατά την εισαγωγή σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας θρομβοπενία ανευρίσκεται σε ποσοστό 20-30%, ποσοστό που αυξάνεται κατά την διάρκεια νοσηλείας των ασθενών στην ΜΕΘ. Ωστόσο η εμφάνιση κλινικά σοβαρής θρομβοπενίας κυμαίνεται από μελέτη σε μελέτη με ποσοστά από 5% έως 20%. Στην ομάδα ασθενών που μελετήσαμε η επίπτωση γενικά της θρομβοπενίας ήταν 53% ενώ η εμφάνιση σοβαρής θρομβοπενίας 32%. Η θρομβοπενία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της κλινικής κατάστασης καθώς πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με θρομβοπενία έχουν γενικότερα υψηλότερο δείκτη κατά Apache II καθώς και αυξημένη θνητότητα συσχέτιση που αποδείξαμε και στην μελέτη μας. Σε προοπτικές μελέτες που συνυπολογίζουν την επιδημιολογία, αιτιολογία και έκβαση της θρομβοπενίας η πιο συχνή αιτία εμφάνισης αποτελεί η σήψη σε ποσοστό 75% ενώ η Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη ακολουθεί σε ποσοστό 41%. Σπανιότερες αιτίες θρομβοπενίας αποτελεί το σύνδρομο επαγόμενο από ηπαρίνη (HIT), η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο. Η διαταραχή της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας αποτελεί συνηθέστερα την αρχική και ίσως κυριότερη παθοφυσιολογική διαταραχή στην σηπτική κατάσταση. Μόρια των βακτηριακών κυττάρων που εν γένει καλούνται Pathogen-associated membrane patterns (PAMPs) προσδένονται σε συγκεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια τόσο των ενδοθηλιακών κυττάρων όσο και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και προκαλούν την έναρξη του καταράκτη της φλεγμονής. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν δομικές και λειτουργικές αλλαγές όπως η αύξηση έκφρασης μορίων προσκόλλησης (VCAM, ICAM) καθώς και έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Οι αλλαγές αυτές προκαλούν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, πυροδότηση του μηχανισμού πήξης καθώς και μετανάστευση πολυμορφοκυττάρων στον τόπο της φλεγμονής. Κρίσιμο αποτέλεσμα των αλλαγών στα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελεί η απόπτωση τους και μετέπειτα αποκόλληση του από το αγγειακό τοίχωμα, φαινόμενο που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων ειδικά στο επίπεδο των τριχοειδών, με συνακόλουθες εκδηλώσεις την αναδιανομή του ενδαγγειακού όγκου, υπόταση, υποξία και εντέλει πολυοργανική ανεπάρκεια. Επιπλέον η διαταραχή της ακεραιότητας του ενδοθηλίου προκαλεί την προσκόλληση και κατανόηση των αιμοπεταλίων κυρίως λόγω της σύνδεσης με τον ιστικό παράγοντα με αποτέλεσμα παθολογική ενεργοποίηση στην μικροκυκλοφορία. Επομένως η παθολογική συσχέτιση ενεργοποιημένου ενδοθηλίου με τα αιμοπετάλια εξηγεί παθοφυσιολογικά την εμφάνιση θρομβοπενίας σε έδαφος σήψης/σηπτικού σοκ.

Όντως και στην μελέτη μας εντοπίσαμε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων αιμοπεταλίων και βιοδεικτών σχετιζόμενων με ανοσολογική διέγερση και επιθηλιακή ενεργοποίηση/δυσλειτουργία όπως ICAM, IL8, suPAR. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ενισχύουν την υπόθεση ότι η θρομβοπενία άμεσα σχετίζεται με το βαθμό της φλεγμονής. Αντίθετα δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ποσού των ουδετεροφίλων και των επιπέδων κυτοκινών στον ορό. Προηγούμενες μελέτες προσπάθησαν να προσδιορίσουν επίπεδα κυτοκινών στο περιφερικό αίμα ασθενών με σήψη/σηπτικό σοκ στην προσπάθεια ανάδειξης νέων βιοδεικτών με προγνωστική

σημασία. Η ανοσολογική απόκριση του οργανισμού στην σήψη έχει δύο χαρακτηριστικές διαδοχικές φάσεις. Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από την επικράτηση προφλεγμονωδών κυτοκινών που οδηγεί στην αρχική υπερ-φλεγμονώδη απάντηση και ακολούθως εμφανίζεται η δεύτερη φάση που χαρακτηρίζεται από έκκριση αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών που οδηγεί σε απόπτωση και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος σε μια προσπάθεια ισορροπίας της ανοσολογικής απόκρισης. Ωστόσο πολλές φορές δημιουργείται ανισοροπία μεταξύ των δύο φάσεων με επικράτηση είτε της πρώτης που οδηγεί σε συντήρηση μιας κατάστασης υπερ-αντίδρασης και φλεγμονής είτε με επικράτηση και συντήρηση της δεύτερης που οδηγεί σε ανοσοκαταστολή. Μεταφέροντας αδρά την ανισοροπία αυτή σε κλινικό επίπεδο θα υποστηρίζαμε ότι οι δείκτες πρώιμης θνητότητας έχουν κυρίως να κάνουν με υπερέκφραση της πρώτης φάσης ενώ οι δείκτες καθυστερημένης θνητότητας με επικράτηση της δεύτερης, με την επιφύλαξη ωστόσο πολλών μεταβλητών που υπεισέρχονται στο περιβάλλον της μονάδος εντατικής θεραπείας. Στην μελέτη μας διαπιστώσαμε 38/105 θανάτους κατά τις πρώτες 28 ημέρες ενώ 19/105 θανάτους μετά την ημέρα 29. Στην μελέτη μας τέλος αποδείξαμε ότι η βαρειά θρομβοπενία, τα επίπεδα suPAR καθώς και το υψηλότερο score Apache II ήταν οι μόνες μεταβλητές που είχαν προγνωστική σημασία τόσο για την πρώιμη (day 1-28) όσο και την συνολική θνητότητα. Ταυτόχρονα αναπτύξαμε έναν προγνωστικό δείκτη για την συνολική θνητότητα με ισχυρή προγνωστική αξία βασιζόμενοι στις 3 αυτές μεταβλητές που με την εξαίρεση της μέτρησης του suPAR είναι εύκολα αναπαραγώγιμες και μετρήσιμες. Ταυτόχρονα αναδείξαμε το γεγονός της εμφάνισης βαρειάς θρομβοπενίας χωρίς την παρουσία κλινικά αποδεδειγμένης διάχυτης ενδαγγειακής πήξης ως ένα βιολογικό φαινόμενο δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου με ευρύ φάσμα που καταλήγει ασφαλώς στην διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και την πολυοργανική ανεπάρκεια. Τέλος στην ομάδα σθενών που ελέγξαμε διαπιστώσαμε την σπάνια όντως εμφάνιση του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου ως αιτίου κυτοπενιών.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1) ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 2014-Αναρτημένη ανακοίνωση

Το profile των κυτταροκινών στο αίμα ασθενών με βαρεία σήψη και θρομβοπενία: Προεκτάσεις όσον αφορά την παθογένεια της θρομβοπενίας στην σήψη

Χονδρόπουλος Σ, Τσιριγώτης Π, Κοπτερίδης Π, Παπασωτηρίου Ι, Μπαρτζελιώτου Α, Τσαγκάρης Η, Δημοπούλου Ι, Παπανικολάου Ν, Αττά Μ, Γκίρκας Κ, Σταμούλη Μ, Αρμαγανίδης Α, Δημητριάδης Γ, Δερβενούλας Ι

2) ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΣΗ

ASH 2014-Poster Abstract

-Serum Cytokine Profile in Patients with Septic Shock/Severe Sepsis and Thrombocytopenia

Tsirigotis P, Gkirkas K, Chondropoulos S, Papasotiriou I, Bartzeliotou A, Economopoulou C, Atta M, Papanikolaou N, Ioannidou D-E, Vasilatou D, Papageorgiou S, Stamouli M, Pappa V, Dimopoulou I.

Blood 2014;124(21):1426-1426

Journal of Critical Care 2016;32: 9-15

-Thrombocytopenia in critically ill patients with severe sepsis/septic shock: Prognostic value and association with a distinct serum cytokine profile. Panagiotis Tsirigotis, Spiros Chondropoulos, Frantzeska Frantzeskaki, Maria Stamouli, Konstantinos Gkirkas, Anastasia Bartzeliotou, Nikolaos Papanikolaou, Maria Atta, Ioannis Papassotiriou, George Dimitriadis, Ioanna Dimopoulou.

Journal of Thoracic Diseases 2016;8(5):312-316

-Balanced control of both hyper and hypo-inflammatory phases as a new treatment paradigm in sepsis. Panagiotis Tsirigotis, Spiros Chondropoulos, Konstantinos Gkirkas, Josef Meletiadis, Ioanna Dimopoulou

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Σπύρος Χονδρόπουλος

Διεύθυνση κατοικίας: Περσεφόνης 15,Μεταμόρφωση ΑΤΤΙΚΗΣ,14451

Τηλέφωνα επικοινωνίας: 2102847069

E-mail: spiros_h1977@yahoo.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1996-2002 Απόφοιτος Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό 7.6/10
Λίαν Καλώς.
- 1992-1995 3ο Ενιαίο Λυκείο Κορίνθου με βαθμό απολυτηρίου 19 2/11.
- 1989-1992 4ο Γυμνασιο Κορίνθου, Βαθμός απολυτηρίου: 19 και 8/12.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 05/2002-08/2003 Θητεία στο Περιφερικό Ιατρείο Φενεού εντασσόμενο στο ΚΥ
Γκούρας.
- 08/2003-08/2004 Στα πλαίσια της στρατιωτικής θητείας ως οπλίτης ιατρός στη
υγειονομική μονάδα 88ΤΥΓ στην Λήμνο(στρατιωτικό
νοσοκομείο).
- 08/2005-08/2007 Ειδικεύομενος ιατρός στην Παθολογική Κλινική του ΓΝ
Κορίνθου για την ολοκλήρωση της υποχρεωτικής 2ετούς
εκπαίδευσης στην Παθολογία στα πλαίσια της ειδικότητας για
την Αιματολογία.
- 08/2007-11/2007 Παρατασιακός ειδικεύομενος ιατρός στην Παθολογική Κλινική
του ΓΝ Κορίνθου.
- 11/2007-03/2012 Έναρξη-ολοκλήρωση της εξειδίκευσης στην
Αιματολογία.Ειδικεύομενος ιατρός στην Β Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ.
- 10/2011 Στα πλαίσια της εξειδίκευσης στην Αιματολογία,εκπαίδευση
στο Αιματολογικό εργαστήριο του Νοσοκομείου Παίδων Αγία
Σοφία με γνωστικό αντικείμενο ηλεκτροφορήσεις
πρωτεϊνών,ενζυμοπάθειες και μεταβολισμός σιδήρου.
- 01/2012 Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στην Αιματολογία.
- 06/2012-06/2013 Επικουρικός Επιμελητής Β' Αιματολογίας ΠΓΝ ΠΑΤΡΩΝ υπό
τον Αναπληρωτή καθηγητή Αλέξανδρο Σπυριδωνίδη στην
Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του
νοσοκομείου.
- 06/2014-σήμερα Επικουρικός Επιμελητής Β' Αιματολογίας στην Αιματολογική
Κλινική του ΓΝΑ Γ.Γεννηματάς

ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

ΞΕΝΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

-48th Annual meeting of the European Society of Pediatric Research Prague 2007

-EBMT congress 2009(Gotenborg),2015(Istanbul),2016(Valencia)

-EHA congress 2008(Copenhagen)

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2007

Ημερίδα με τίτλο Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία: Κλινική και Εργαστηριακή παρακολούθηση. Σύγχρονες προκλήσεις. 2008

Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο 2005,2008,2010,2015,2016

ΕΡΓΑΣΙΕΣ-ΑΡΘΡΑ

- 08/2005-11/2007 -Κυριαζής Α. Ιωάννης , Ζέρβας Ελευθέριος, Δρεκούδης Πάρης, Χονδρόπουλος Σπυρίδων, Λαλούσης Αθανάσιος , Βούρτση Αγγελική, Παρθενίου Χρίστος. - Αποτελέσματα ενός έτους παρακολούθησης και αλλαγής της διατροφικής συμπεριφοράς με και χωρίς Orlistat σε παχύσαρκους ασθενείς . - 6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ - Θεσσαλονίκη , 28-30/9/2006 (poster)
- Ι. Α. Κυριαζής , Ε. Ζέρβας, Σ. Χονδρόπουλος, Ι. Καπλάνης, Κ. Παρασκευόπουλος, Α. Μάρκελλος, Α. Λαλούσης, Χ. Παρθενίου. - Επιπολασμός υπέρτασης , παχυσαρκίας & δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς τρίτης ηλικίας με ΣΔΤ2. - 1ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΓΡΟΤΙΚΩΝ ΙΑΤΡΩΝ - Χαλκιδική, 2-4 / 6 / 2006 (oral presentation)
- Ι. Α. Κυριαζής , Ε. Ζέρβας, Α. Μανιάς, Α. Λαλούσης, Δ. Μυτάς, Σ. Χονδρόπουλος, Κ. Μπάρλας . - Επιπολασμός παχυσαρκίας, καπνιστικές συνήθειες, χρήση καφέ και αλκοόλ, στα πλαίσια προγράμματος προληπτικού ελέγχου στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό του Γ.Ν. Κορίνθου. - 7ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο , Πάτρα 20-22 / 10 / 2006.(oral presentation)
- Κυριαζής Α. Ιωάννης , Ζέρβας Ελευθέριος, Χονδρόπουλος Σπυρίδων, Μυτάς Δημήτριος, Λαλούσης Αθανάσιος , Μίχας Δημήτριος, Χρ. Παρθενίου. - Συσχέτιση κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και συνοσηρότητας από αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 . - 12ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας , - Αθήνα, Divani Caravel, 30/10-3/11 2006(oral presentation)
- B . Sidahmed , E . Zervas , K . Korovesis , D . Mytas , S . Chondropoulos , A . Vourtsi , I . A . Kyriazis . - Incidence and characteristics of coronary vascular disease in relation to

metabolic syndrome (NCEP vs. IDF) in type II diabetic patients . - 3rd Metabolic Syndrome, type II Diabetes, and Atherosclerosis Congress . - Marrakesh Congress Center , Morocco , 24 th -28 th May 2006(poster)

-I.A. Kyriazis , E . Zervas , P . Drecoudis , S . Chondropoulos , I . Karampela , Ch . Pavlidou , E . Roma , G. Chrousos, N. Katsilambros. - Obesity indices in relation to age in Greek primary school children. - 2nd Balkan Congress on Obesity - Albena - Bulgaria , 19-21 May 2006(oral presentation)

-I.A. Kyriazis , E. Zervas, A. Vourtsi, S. Chondropoulos, Ch. Partheniou. - Incidence and characteristics of diabetic retinopathy in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. - WONCA EUROPE 2006 ,12 th Regional Conference of Wonca Europe ESGP/FM. - Florence , Italy , 27-30 / 8 / 2006 (poster)

-I . A . Kyriazis , K . Korovesis , E . Zervas , A . Vourtsi , S . Chondropoulos , A . Lalousis , O . Platis . Delayed diagnosis of Prader-Willi syndrome in a 24 years old young Man. - 12th European Meeting of the International Association for Adolescent Health (IAAH) . - Athens ,21 - 23 /9/ 2006

-I.A Kyriazis , E. Zervas , S. Chondropoulos , P. Drecoudis , M. Kalogerea , A. Vourtsi , Ch. Partheniou . Evaluation of health-care worker vaccination in a semi-urban Greek hospital . - 3rd WORLD CONGRESS ON " QUALITY IN CLINICAL PRACTICE" , 28/9 - 1/10/2006 , Thessaloniki , Greece (poster)

-I. A. Kyriazis , E. Zervas, S. Chondropoulos, K. Korovesis, D. Mytas, K. Paraskevopoulos, B. Sidahmed , Ch. Partheniou . - Metabolic Syndrome in a cohort of Greek Type 2 diabetic patients : NCEP vs. IDF criteria . - 19th World Diabetes Congress, Cape Town , South Africa , 3-7 December 2006

-I. A. Kyriazis , E. Zervas, D. Mytas, S. Chondropoulos, A. Vourtsi, K. Paraskevopoulos, A. Markellos , Ch. Partheniou . Characteristics and prevalence of diabetic nephropathy in relation to hypertension in type 2 diabetic patients. - 19th World Diabetes Congress, Cape Town , South Africa , 3-7 December 2006.(poster)

-S . Chondropoulos , E . Zervas , K . Korovesis , I . A . Kyriazis , A . Lalousis , C . Partheniou , Incidence and Characteristics of Diabetic Peripheral Neuropathy in Relation to Metabolic Syndrome (using both NCEP and IDF criteria) in Type II Diabetic Patient . 1st World Congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertension. October 26-29, 2006 . Estrel Hotel . Berlin , Germany (poster)

-S. Chondropoulos, E. Zervas, I. A. Kyriazis , K. Paraskevopoulos, A. Manias, C. Partheniou Incidence and Characteristics of Diabetic Nephropathy in Relation to Metabolic Syndrome (IDF2005 criteria) in Type II Diabetic Patients . - 1st World Congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertension. October 26-29, 2006 . Estrel Hotel . Berlin , Germany (poster)

11/2007-σήμερα Keratinocyte growth factor is effective in the prevention of intestinal mucositis in patients with hematological malignancies treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic SCT: a video-capsule endoscopy

study. Tsirigotis P, Triantafyllou K, Girkas K, Giannopoulou V, Ioannidou E, Chondropoulos S, Kalli T, Papaxoinis G, Pappa V, Papageorgiou E, Economopoulos T, Ladas SD, Dervenoulas J. Bone Marrow Transplant. 2008 Sep;42(5):337-43.

Bortezomib plus Dexamethasone with Melphalan or Cyclophosphamide in the treatment of patients with relapsed or refractory Multiple Myeloma P.Tsirigotis,K G Girkas,V Gianopoulou,S Chondropoulos,E. Ioannidou,g Papaxoinis,V. Pappa,D. Vasilatou,K. Dimoula, N. Kapodistrias, E. Papageorgiou,T. Economopoulos,J. Dervenoulas 13rd EHA Congress,Copenhagen 2008

Expression analysis of DNA repair enzymes of the non-homologous end joining mechanism in the Bone Marrow of adult de novo Myelodysplastic syndromes P.Economopoulou,F. Konsioti,V. Pappa,E. Ioannidou,S. Chondropoulos,S. Papageorgiou,K. Girkas,V. Gianopoulou,E. Papageorgiou,J.Dervenoulas,T. Economopoulos Ann Hematol. 2010 Mar;89(3):233-9

Management of cutaneous T-Cell lymphoma patients with extracorporeal photopheresis. The Hellenic experience. Siakantaris MP, Tsirigotis P, Stavroyianni N, Argyropoulos KV, Girkas K, Pappa V,Chondropoulos S, Papadavid E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Antoniou C, Dervenoulas J. Transfus Apher Sci. 2012 Apr;46(2):189-93

Direct evidence for normalization of platelet function resulting from platelet count reduction in essential thrombocythemia. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Tsirigotis P, Zoi K, Zomas A, Kapsimali V, Kopterides P,Chondropoulos S, Dervenoulas J, Mantzios G. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011 Sep;22(6):457-62

Targeting AML with anti CD33 antibodies:historical walkthrough,clinical impact,future directions. Chondropoulos Spyridon,Delastic Anna Lisa,Spyridonidis Alexandros MEMO 2013 6:271-274

Η θέση της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στις οξείες λευχαιμίες.Χονδροπουλος Σπυρίδων,Σπυριδωνίδης Αλέξανδρος Περιοδικό Αίμα 2013,Τόμος 4,Τεύχος 3, 253-263

Thrombocytopenia in critically ill patients with severe sepsis/septic shock: Prognostic value and association with a distinct serum cytokine profile. Tsirigotis P,Chondropoulos S, Frantzeskaki F, Stamouli M, Gkirkas K, Bartzeliotou A, Papanikolaou N, Atta M, Papassotiriou I, Dimitriadis G, Dimopoulou I. J Crit Care. 2016 Apr;32:9-15

Balanced control of both hyper and hypo-inflammatory phases as a new treatment paradigm in sepsis.
Tsirigotis P, Chondropoulos S, Gkirkas K, Meletiadis J, Dimopoulou I. J Thorac Dis. 2016 May;8(5)

2011-2016 ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ : Διερεύνηση της θρομβοπενίας και της αιμοφαγοκυττάρωσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ΑΓΓΛΙΚΑ Κάτοχος πτυχίου Lower με βαθμό B.

ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- Ηλεκτρονικοί υπολογιστές, προγράμματα σε περιβάλλον Windows : Word, Excel, Powerpoint

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

- Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές, Ερασιτεχνική συγγραφή κειμένων, Καλαθοσφαίριση, Μουσική