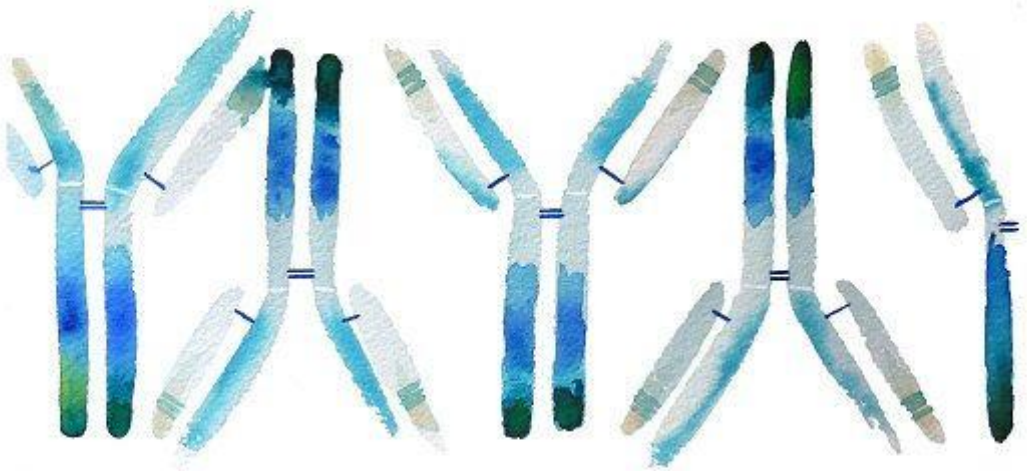
Medical Immunology



Anas Abu-Humaidan
M.D. Ph.D.

Sepsis

In this lecture we will discuss:

- When immunity becomes harmful
- The epidemiology and definition of sepsis
- The immunopathology of sepsis

Introduction: When Immunity Becomes Harmful

جهاز المناعة ضروري للدفاع ضد الأمراض المعدية: جهاز المناعة هو خط الدفاع الأول ضد الميكروبات مثل البكتيريا والفيروسات، حيث يساعد الجسم في التعرف على هذه العوامل الضارة ومحاربتها.

- The immune system is essential for defense against pathogens.
- However, excessive, misdirected, or dysregulated responses can damage host tissues.

لكن الاستجابات المناعية المفرطة أو الموجهة بشكل خاطئ أو المنظمة بشكل غير صحيح يمكن أن تضر الأنسجة:

•في بعض الحالات، يمكن أن تؤدي الاستجابات المناعية غير المنظمة أو المبالغ فيها إلى تأثيرات ضارة على الجسم.

•عندما يفرط جهاز المناعة في العمل أو يهاجم أنسجة الجسم السليمة عن طريق الخطأ (كما يحدث في بعض الأمراض المناعية الذاتية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي أو الذئبة)، فإن ذلك يمكن أن يتسبب في تلف الأنسجة والأعضاء

الخلاصة:

•جهاز المناعة أساسي لحماية الجسم من الأمراض، لكن في بعض الحالات يمكن أن يصبح ضارًا إذا حدثت استجابات غير صحيحة أو مفرطة

السلايد يشرح ظاهرة المحاكاة الجزيئية (Molecular Mimicry) وعلاقتها بالأمراض المناعية الذاتية

1. Molecular Mimicry and Autoimmune Diseases

الشرح:
• المحاكاة الجزيئية (Molecular Mimicry):
• تحدث عندما تكون مستضدات الميكروبات (التي تتواجد على سطح الميكروبات) مشابهة للبروتينات الذاتية في الجسم

- Pathogen antigens resemble self-proteins, leading to cross-reactivity.
- The immune system mistakenly attacks self-tissues.

جهاز المناعة يهاجم الميكروبات، ولكنه أيضًا يهاجم الأنسجة الذاتية بسبب التشابه بين المستضدات الميكروبية والبروتينات الذاتية

- Examples:

أمثلة على المحاكاة الجزيئية:
1. المكورات العقدية (Streptococcus pyogenes):
• يمكن أن تسبب حمى الروماتيزم بسبب التفاعل المتقاطع مع الأنسجة القلبية

- Streptococcus pyogenes → rheumatic fever (cross-reactivity with heart tissue)

2. كامبيلوباكتر جيجوني (Campylobacter jejuni):
• يمكن أن تسبب متلازمة غيلان باريه (Guillain-Barré) التي تؤثر على الأعصاب بسبب المحاكاة الجزيئية مع الجليكوليبيد العصبي

- Campylobacter jejuni → Guillain-Barré syndrome (nerve glycolipid mimicry)

3. فيروس كوكساكي (Coxsackie virus):
• يمكن أن يؤدي إلى داء السكري من النوع 1 نتيجة المحاكاة الجزيئية مع مستضدات خلايا البنكرياس

- Coxsackie virus → Type 1 diabetes (molecular mimicry with islet antigens)

الخلاصة:
المحاكاة الجزيئية تساهم في تطور أمراض مناعية ذاتية حيث يهاجم جهاز المناعة الأنسجة السليمة بسبب التشابه بين البروتينات الذاتية والمستضدات الميكروبية

السلايد الذي تم تقديمه يشرح آلية المناعة الذاتية وأسباب حدوثها

2. Autoimmune Mechanisms

- Breakdown of self-tolerance due to genetic, environmental, or infectious triggers.
- Mechanisms include:
  - Defective negative selection of autoreactive T/B cells.
  - Failure of regulatory T cells.
  - Epitope spreading during tissue damage.
- Examples: systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis.

الشرح بالتفصيل:

1.آلية المناعة الذاتية:

•المناعة الذاتية تحدث عندما يفشل الجهاز المناعي في التمييز بين الأنسجة السليمة في الجسم والعوامل الغريبة (مثل البكتيريا والفيروسات).

•نتيجة لهذا الفشل، يبدأ الجهاز المناعي في مهاجمة الأنسجة الذاتية، مما يؤدي إلى حدوث أمراض مناعية ذاتية

2.العوامل المؤدية إلى المناعة الذاتية:

•فقدان التسامح الذاتي (Breakdown of self-tolerance): يحدث بسبب التحفيزات الوراثية، البيئية، أو العدوى.

•التسامح الذاتي يعني أن الجهاز المناعي يتعرف على أنسجته الذاتية ويتركها دون مهاجمتها. إذا حدث خلل في هذا التسامح، يمكن أن يهاجم الجهاز المناعي الأنسجة السليمة

3.آليات المناعة الذاتية:

•اختيار سلبي غير سليم للخلايا التائية/البائية الذاتية التفاعل (Defective negative selection of autoreactive T/B cells):

•في عملية الاختيار السلبي، يتم التخلص من الخلايا المناعية التي تتفاعل مع الأنسجة الذاتية. إذا كان هناك خلل في هذه العملية، فإن الخلايا المناعية الذاتية تتجاوز هذا الفحص وتهاجم الأنسجة السليمة

فشل الخلايا التائية التنظيمية (Failure of regulatory T cells):

•الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) لها دور مهم في الحفاظ على التوازن في الجهاز المناعي ومنع الهجمات على الأنسجة الذاتية. إذا فشلت هذه الخلايا في أداء دورها، قد تتسبب في المناعة الذاتية

•انتشار الإبيتوبيات خلال تلف الأنسجة (Epitope spreading during tissue damage):

•عندما يتلف النسيج، قد تتعرض الإبيتوبيات (أجزاء من المستضدات) الموجودة على الأنسجة التالفة للجهاز المناعي. هذا يمكن أن يؤدي إلى تفاعل المناعة الذاتية على مستوى أكبر

4.أمثلة على الأمراض المناعية الذاتية:

•الذئبة الحمامية الجهازية (Systemic lupus erythematosus): مرض مناعي ذاتي يهاجم الأنسجة المختلفة في الجسم.

•التصلب المتعدد (Multiple sclerosis): مرض يهاجم الأعصاب.

•التهاب المفاصل الروماتويدي (Rheumatoid arthritis): مرض يهاجم المفاصل.

الخلاصة:

•المناعة الذاتية هي فشل الجهاز المناعي في التعرف على الأنسجة الذاتية، مما يؤدي إلى مهاجمتها.

•هناك عدة آليات وأسباب تؤدي إلى المناعة الذاتية، مثل الاختيار السلبي غير السليم للخلايا المناعية، وفشل الخلايا التائية التنظيمية، وانتشار الإبيتوبيات.

•بعض الأمراض المناعية الذاتية تشمل الذئبة الحمامية الجهازية والتصلب المتعدد والتهاب المفاصل الروماتويدي.

السلايد يشرح التهاب مزمن وتلف الأنسجة، حيث يناقش كيف يمكن أن يؤدي الالتهاب المزمن إلى تلف الأنسجة بسبب تحفيز جهاز المناعة المستمر

3. Chronic Inflammation and Tissue Damage

الشرح بالتفصيل:

1.العدوى المستمرة أو المناعة الذاتية:

•عندما يتعرض الجسم لعدوى مستمرة أو يصاب بالمناعة الذاتية، يظل جهاز المناعة نشطًا بشكل مستمر. هذا النشاط الدائم يؤدي إلى تنشيط جهاز المناعة لفترة طويلة

- Persistent infection or autoimmunity leads to chronic immune activation.
- Continuous cytokine and ROS release damages tissues.
- Examples:
  - Chronic hepatitis → liver fibrosis.
  - Helicobacter pylori infection → gastritis, gastric cancer.
  - Tuberculosis → caseating granulomas causing lung damage.

2.إفراز مستمر للسيتوكينات والـ ROS (الجذور الحرة):

•السيتوكينات هي جزيئات إشارات تطلقها الخلايا المناعية لتنظيم الاستجابة المناعية. عندما يتم إفراز السيتوكينات بشكل مستمر، فإن ذلك يتسبب في تلف الأنسجة المحيطة.

•الجذور الحرة (ROS) هي جزيئات شديدة التفاعل تُنتَج أثناء عملية الالتهاب. إفرازها المستمر يساهم أيضًا في إتلاف الأنسجة

3.أمثلة على الأمراض:

•التهاب الكبد المزمن → يؤدي إلى تليف الكبد: الالتهاب المزمن في الكبد يمكن أن يؤدي إلى تليف الأنسجة الكبدية، مما يضعف وظيفة الكبد

•عدوى هيليكوباكتر بيلوري → التهاب المعدة وسرطان المعدة: هذه البكتيريا يمكن أن تسبب التهابًا مزمنًا في المعدة، مما قد يؤدي في بعض الأحيان إلى سرطان المعدة

السل → تكوين التكتلات التآكلية (الغرانيولومات) مما يؤدي إلى تدمير الرئة: السل يمكن أن يتسبب في تكوُّن الغرانيولومات في الرئتين، وهي تكتلات ناتجة عن الاستجابة المناعية التي تهاجم الأنسجة الرئوية وتسبب تلفًا طويل الأمد.

الخلاصة:

•الالتهاب المزمن يحدث نتيجة العدوى المستمرة أو المناعة الذاتية ويؤدي إلى إفراز مستمر للسيتوكينات والجذور الحرة.

•هذا الإفراز المستمر يؤدي إلى تلف الأنسجة مثل تليف الكبد، التهاب المعدة، وتدمير الرئة في حالات مثل مرض السل

هذا السلايد يناقش الأضرار التي قد تُلحقها المناعة المضادة للفيروسات والأورام بالجسم (أي الأضرار التي تحدث بسبب جهاز المناعة نفسه).
نركز على الأضرار الناتجة عن الاستجابة المناعية الموجهة ضد الفيروسات والأورام

4. Host Damage by Antiviral and Antitumor Immunity

النقاط الرئيسية:
1.الخلايا التائية السامة (Cytotoxic T cells):
•تقوم الخلايا التائية السامة بمهاجمة وتدمير الخلايا المصابة أو الخلايا المتحولة (مثل الخلايا السرطانية)

- Cytotoxic T cells destroy infected or transformed cells.
- Collateral damage to nearby healthy tissues.

مع ذلك، قد تلحق الخلايا التائية أضرارًا غير مباشرة بالخلايا السليمة القريبة، وهو ما يسمى الضرر العرضي (Collateral Damage)

- Examples:
  - Viral hepatitis (HBV, HCV): immune-mediated hepatocyte injury.
  - Tumor immunity: inflammatory destruction of surrounding tissue.

2. الأمثلة:
•التهاب الكبد الفيروسي (HBV, HCV):
•يمكن أن يسبب التهاب الكبد الفيروسي من النوعين B وC إصابة الخلايا الكبدية بسبب الاستجابة المناعية

•مناعة الأورام:
•عندما يحارب جهاز المناعة الأورام السرطانية، يمكن أن يتسبب في تدمير الأنسجة المحيطة بالخلايا السرطانية عبر الاستجابة الالتهابية

- Balance between protection and pathology is critical.

3.التوازن بين الحماية والأمراض:
•من المهم أن يكون هناك توازن دقيق بين حماية الجسم من العدوى أو السرطان، وفي الوقت نفسه الحد من الضرر الذي قد يلحق بالخلايا السليمة

الخلاصة:
•الخلايا التائية السامة تؤدي دورًا حيويًا في التخلص من الخلايا المصابة أو السرطانية، ولكنها قد تضر أيضًا الخلايا السليمة القريبة.
•التهاب الكبد الفيروسي و الأورام هي أمثلة على الحالات التي قد يتسبب فيها الجهاز المناعي في ضرر إضافي للأنسجة السليمة بجانب محاربة العدوى أو السرطان.
•التوازن بين الحماية والأضرار في الاستجابة المناعية أمر بالغ الأهمية لضمان عدم تدمير الأنسجة السليمة أثناء محاربة

5. Cytokine Storms and Systemic Inflammation

شرح السلايد:
السلايد يناقش عواصف السيتوكين و الالتهابات النظامية، وهي حالة خطيرة تتسبب في تفاعل مفرط لجهاز المناعة

النقاط الرئيسية:
1.فرط تفعيل خلايا المناعة:
•عندما يتم فرط تفعيل خلايا المناعة، يقوم الجسم بإفراز كميات كبيرة من السيتوكينات (هي مواد كيميائية تساعد في تنظيم الاستجابة المناعية).
•هذه الزيادة في السيتوكينات تُسبب التهابات واسعة النطاق و تسرب الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى فشل الأعضاء

- Overactivation of immune cells causes excessive cytokine release.
- Results in systemic inflammation, vascular leakage, and organ failure.
- Seen in severe viral infections (influenza, COVID-19, dengue) and bacterial sepsis.
- Key mediators: TNF-α, IL-1β, IL-6, IFN-γ.
- Treatment: corticosteroids, cytokine inhibitors, supportive care.

2.حالات مرتبطة بعواصف السيتوكين:
•يمكن أن تحدث هذه الحالة في الإصابات الفيروسية الشديدة مثل:
•الإنفلونزا.
•كوفيد-19.
•حمى الضنك.
•كما يمكن أن تحدث أيضًا في التسمم الجرثومي (التعفن)

3.العوامل المساعدة الرئيسية (المعروفة بالوسطاء):
•من أبرز السيتوكينات التي تساهم في هذه العواصف:
•TNF-α (عامل نخر الورم-ألفا).
•IL-1β (إنترلوكين-1 بيتا).
•IL-6 (إنترلوكين-6).
•IFN-γ (إنترفيرون-غاما).

4.العلاج:
•يتم علاج هذه الحالة باستخدام:
•الكورتيكوستيرويدات (عقاقير مضادة للالتهابات).
•مثبطات السيتوكينات (علاج للحد من السيتوكينات المفرطة).
•العناية الداعمة مثل السوائل والعلاج التنفسي

الخلاصة:
•عواصف السيتوكين هي استجابة مفرطة لجهاز المناعة تؤدي إلى التهابات مفرطة وقد تؤدي إلى فشل الأعضاء.
•الإصابات الفيروسية و التسمم الجرثومي هي من الأسباب التي يمكن أن تؤدي إلى هذه العواصف.
•يعتمد العلاج على تقليل الالتهاب باستخدام الكورتيكوستيرويدات و مثبطات السيتوكينات، مع توفير العناية الداعمة للمريض

6. Sepsis and Septic Shock

1. تعريف الإنتان (Sepsis) وصدمة الإنتان (Septic Shock):
•الإنتان هو خلل وظيفي مهدد للحياة في الأعضاء يحدث نتيجة استجابة غير منظمة لجهاز المناعة تجاه العدوى.

- Life-threatening organ dysfunction caused by dysregulated host response to infection.
- Triggered by microbial PAMPs activating PRRs on immune cells.

يتم تحفيز هذه الحالة بسبب العوامل الميكروبية (PAMPs) التي تُحفز المستقبلات المرتبطة بالمناعة (PRRs) الموجودة على الخلايا المناعية

- Pathogenesis:

2. المسببات (Pathogenesis):
1.إفراز مفرط للسيتوكينات:
•عند حدوث العدوى، تقوم الخلايا المناعية بإفراز كمية كبيرة من السيتوكينات (التي تساعد في تنظيم الاستجابة المناعية). هذا الإفراز المفرط يتسبب في اتساع الأوعية الدموية و تسريب الشعيرات الدموية مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم وتورم الأنسجة

  - Massive cytokine release → vasodilation and capillary leak.

2.تفعيل التجلط:
•عملية تفعيل التجلط (coagulation activation) قد تؤدي إلى تخثر داخل الأوعية الدموية (DIC)، وهو حالة تؤدي إلى تشكل جلطات دموية غير منضبطة قد تسد الأوعية الدموية

  - Coagulation activation → DIC.

3.خلل في وظيفة الميتوكوندريا:
•الإفراز المفرط للسيتوكينات وتلف الأنسجة يؤدي إلى خلل في الميتوكوندريا، وهي العضيات التي تنتج الطاقة داخل الخلايا. هذا الخلل قد يؤدي إلى فشل الأعضاء

  - Mitochondrial dysfunction → organ failure.

- High mortality despite antimicrobial therapy.

3. المعدل المرتفع للوفيات:
•الإنتان و صدمة الإنتان يتميزان بمعدل وفيات مرتفع، حتى مع العلاج بالمضادات الحيوية (antimicrobial therapy)، حيث لا يكون العلاج كافيًا دائمًا بسبب خطورة الحالة ووجود خلل شديد في الأعضاء

الخلاصة:
الإنتان هو استجابة مفرطة وغير منضبطة من جهاز المناعة تجاه العدوى، مما يؤدي إلى مشاكل خطيرة مثل فشل الأعضاء، تسرب الأوعية الدموية، وتخثر غير طبيعي، مما يزيد من خطر الوفاة

Sepsis/overview

1. التعريف بالإنتان (Sepsis):
- الإنتان هو متلازمة معقدة تنشأ بسبب استجابة غير متوازنة لجهاز المناعة تجاه العدوى

- Sepsis is a highly heterogeneous syndrome that is caused by an unbalanced host response to an infection.

2. تطور تعريف الإنتان:
- لم يكن الإنتان مُعرفًا سريريًا بشكل دقيق حتى أوائل التسعينيات. في ذلك الوقت، قامت مجموعة من الخبراء بإصدار أول تعريف بالإجماع للإنتان، ومنذ ذلك الحين تم تحديث هذا التعريف عدة مرات

- Sepsis was not clinically defined until the early 1990s when a group of key opinion leaders released the first consensus definition of sepsis. Since then, the definition was updated several times.

3. أهمية التعريف في التنبؤ بالمرض:
- يُعتبر تعريف الإنتان ذا أهمية كبيرة في التنبؤ بتطور المرض. حيث أن المرضى الذين يُشخَّصون بالإنتان غالبًا ما يواجهون مسارًا سريريًا صعبًا و نتائج صحية سلبية مقارنة بالذين لا يعانون من الإنتان

- The definition of sepsis matters in the **prognostication** of patients since those labelled as having sepsis are expected to have a **difficult clinical course and poor outcome** compared to those without sepsis.

4. المفهوم القديم للإنتان:
- على مر العديد من السنوات، كان يُعتقد أن استجابة الجسم الالتهابية المفرطة بسبب العدوى هي العامل الرئيسي في تطور الإنتان. ولكن الآن أصبح من الواضح أن الاستجابة المناعية معقدة بشكل أكبر، حيث تتضمن:
  - التهاب مفرط مستمر.
  - قمع المناعة.
  - الفشل في العودة إلى التوازن الداخلي الطبيعي (الهوموستاز).

- For many years, a disproportionate inflammatory response to invasive infection was considered to be central to the pathogenesis of sepsis, but it is now clear that the host response is disturbed in a much more complex way, involving both sustained **excessive inflammation** and **immune suppression**, and a **failure to return to normal homeostasis**

5. الخلاصة:
- الإنتان ليس مجرد التهاب مفرط، بل هو خلل معقد في استجابة الجسم للمحفزات العدوانية، يؤدي إلى ضعف في توازن جهاز المناعة وتأثيرات سلبية على الصحة بشكل عام

Sepsis/overview

التشخيص والعلامات للإنتان:
1. الإنتان (Sepsis):
•التعريف: هو خلل في وظيفة الأعضاء بسبب استجابة غير منتظمة للجهاز المناعي تجاه العدوى.
•العلامات:
•يمكن تحديد خلل الأعضاء من خلال تغيير حاد في درجة إجمالي SOFA (مؤشر تقييم فشل الأعضاء) بمقدار نقطتين أو أكثر.
•SOFA Score هو مقياس يستخدم لتحديد فشل الأعضاء ويأخذ في الاعتبار عدة وظائف عضوية مثل التنفس والدورة الدموية والكبد والكلى.

Box 1 | **Sepsis definitions**

1991 Consensus Conference[2]

Diagnosis	Signs and symptoms
Systemic inflammatory response syndrome	Patients experiencing at least two of the following symptoms: • Body temperature >38 °C or <36 °C • Heart rate >90 beats per minute • Respiratory rate >20 breaths per minute or arterial CO_2 <32 mmHg • White blood cell count >12 × 10^9 l^{-1} or <4 × 10^9 l^{-1}, or >10% immature forms
Sepsis	Systemic inflammatory response syndrome and proven or suspected infection
Severe sepsis	Sepsis and acute organ dysfunction
Septic shock	Sepsis and persistent hypotension after fluid resuscitation

2001 International Sepsis Definitions Conference[145]

The 2001 definitions of sepsis were very similar to the definitions stated in 1991. Of note, in 2001 it was acknowledged that the signs and symptoms of sepsis are more varied than described in the 1991 definition, and this resulted in the addition of a list of these signs and symptoms for the diagnosis of sepsis.

2016 Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[3]

Diagnosis	Signs
Sepsis*	• Life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection • Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score of ≥2 points‡
Septic shock	• Sepsis in which the underlying circulatory and cellular and/or metabolic abnormalities are marked enough to substantially increase mortality • Clinically defined as sepsis with persisting hypotension that requires vasopressors to maintain the mean arterial pressure at ≥65 mmHg and with a serum lactate concentration >2 mmol l^{-1}

*Of note, the presence of organ dysfunction is central and required in the new 2016 consensus sepsis definition. Until then, organ dysfunction was part of the definition of 'severe' sepsis, a term that was abandoned in the Sepsis-3 definition. ‡The sequential organ failure assessment (SOFA) score is based on six different scores (each classified from 1 to 4 according to increasing abnormality and/or severity), one each for the respiratory, cardiovascular, hepatic, coagulation, renal and neurological systems[146].

2. الصدمة الإنتانية (Septic Shock):
•التعريف: هي الصدمة الناتجة عن الإنتان عندما تتفاقم الاضطرابات الدورية والخلوية والأيضية بحيث تؤدي إلى زيادة كبيرة في معدل الوفيات.
•التعريف السريري:
•يتم تحديد الصدمة الإنتانية عندما يكون هناك هبوط مستمر في ضغط الدم يتطلب مضادات وعائية للحفاظ على الضغط الشرياني المتوسط عند 65 مم زئبقي أو أكثر.
•بالإضافة إلى ذلك، يجب أن يكون هناك تركيز حمض اللبنيك في الدم أكثر من 2 ملي مول لكل لتر

الختام:
•الإنتان يشير إلى اضطراب في وظيفة الأعضاء نتيجة استجابة مناعية غير منضبطة للعدوى، بينما الصدمة الإنتانية هي مرحلة متقدمة حيث تتعطل الدورة الدموية بشكل كبير وتتطلب علاجًا عاجلًا لحماية الأعضاء

Sepsis/overview

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO_2/FIO_2 (mmHg)	> 400	301–400	201–300	101–200	≤ 100
(kPa)	> 5.3)	(4.1–5.3)	(2.8–4.0)	(1.4–2.7)	≤ 1.3)
Coagulation					
Platelets ($x10^3/mm^3$)	> 150	101–150	51–100	21–50	≤ 20
Liver					
Bilirubin (mg/dl)	< 1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	≥ 12.0
(μmol/l)	< 20)	(20–32)	(33–101)	(102–204)	≥ 204)
Cardiovascular					
Hypotension	No hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose)*	Dopamine > 5	Dopamine > 15
Central nervous system					
Glasgow coma score	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Renal					
Creatinine (mg/dl)	< 1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	> 5.0
(μmol/l)	< 110)	(110–170)	(171–299)	(300–440)	> 440)
or urine output				< 500 ml/day	< 200 ml/day

* adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg/min)

Sepsis/epidemiology

1. الإحصائيات العالمية للإنتان:
•في عام 2017، تم تقدير أن الإنتان أثر على حوالي 49 مليون شخص وكان مرتبطًا بحوالي 11 مليون حالة وفاة يمكن تجنبها عالميًا

- For 2017, it was estimated that it had affected 49 million individuals and was related to approximately 11 million potentially avoidable deaths worldwide.

2. عوامل تأثير الإنتان على معدل الوفاة:
•يرتبط معدل الوفاة بسبب الإنتان في الغالب ب جودة الرعاية الصحية غير المثلى، بالإضافة إلى البنية التحتية الصحية غير الكافية.
•كما تساهم الإجراءات الضعيفة لمنع العدوى، و التشخيص المتأخر، و الإدارة السريرية غير الملائمة في زيادة الوفيات

- Sepsis mortality is often related to suboptimal quality of care, an inadequate health infrastructure, poor infection prevention measures in place, late diagnosis, and inappropriate clinical management.

3. مقاومة مضادات الميكروبات وتأثيرها:
•مقاومة مضادات الميكروبات تزيد من تعقيد إدارة الإنتان في جميع البيئات، وخاصة في الفئات المعرضة للخطر مثل:
•حديثي الولادة.
•المرضى في وحدات العناية المركزة (ICUs)

- **Antimicrobial resistance** further **complicates sepsis management** across all settings, particularly in high-risk populations, such as **neonates** and patients in **intensive care units** (ICUs)

4. الإنتان المرتبط بالرعاية الصحية:
•واحد من كل أربعة حالات للإنتان في المستشفيات و واحد من كل حالتين من حالات الإنتان في وحدات العناية المركزة ينتج عن عدوى مرتبطة بالرعاية الصحية

- **One in four cases of sepsis in hospitals** and **one in two cases of sepsis in ICUs** result from **health care-associated infections**.

5. الخلاصة:
•يشير السلايد إلى أهمية تحسين البنية التحتية الصحية وتعزيز إجراءات الوقاية من العدوى وتقليل مقاومة مضادات الميكروبات لضمان تحسين نتائج المرضى وتخفيض معدلات الوفاة المرتبطة بالإنتان.

Sepsis/epidemiology

العنوان:
"خصائص مرضى الإنتان البالغين في وحدات العناية المركزة في مستشفى مرجعي في الأردن: دراسة وصفية"

Characteristics of Adult Sepsis Patients in the Intensive Care Units in a Tertiary Hospital in Jordan: An Observational Study

Anas H. A. Abu-Humaidan,[1] Fatima M. Ahmad,[1,2] Maysaa' A. Al-Binni,[2] Amjad Bani Hani,[3] and Mahmoud Abu Abeeleh[3]

الملخص:
•الفترة الزمنية للدراسة: بين يونيو 2020 ويناير 2021، حيث تم دراسة المرضى البالغين الذين تم إدخالهم إلى وحدات العناية المركزة (ICU).
•أهداف الدراسة: تم فحص البيانات السريرية والديموغرافية، الأمراض المصاحبة (comorbidities)، مدة الإقامة في وحدة العناية المركزة (ICU length of stay- LOS)، التدخلات الطبية، النتائج الميكروبيولوجية، ومعدل الوفيات

All adult patients admitted to the adult ICUs between June 2020 and January 2021 were included in the study. Patients' clinical and demographic data, comorbidities, ICU length of stay (LOS), medical interventions, microbiological findings, and mortality rate were studied.

النتائج:
•تم ملاحظة 194 مريضًا في وحدة العناية المركزة خلال فترة الدراسة، حيث تم تشخيص 45 مريضًا بالإنتان، أي ما يعادل 23.3% من المرضى في وحدة العناية المركزة.
•تم التشخيص وفقًا لإرشادات Sepsis-3.

We observed 194 ICU patients during the study period; 45 patients **(23.3%) were diagnosed with sepsis using the Sepsis-3 criteria.**

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8736695/

النتائج الرئيسية:
•معدل الوفيات و مدة الإقامة في وحدة العناية المركزة (LOS) كانت أعلى بشكل ملحوظ في المرضى الذين يعانون من الإنتان مقارنة بالمرضى الآخرين في وحدة العناية المركزة:
•معدل الوفيات: 57.8% في مرضى الإنتان مقابل 6% في باقي المرضى.
•مدة الإقامة في وحدة العناية المركزة: 7 أيام في مرضى الإنتان مقارنة بـ 4 أيام للمرضى الآخرين.

Mortality rate and median ICU LOS in patients who had sepsis were **significantly higher** than those in other ICU patients (mortality rate, **57.8%** vs. 6.0%, value < 0.001, resp., and LOS 7 days vs. 4 days, value < 0.001, resp.).

المرضى الذين يعانون من الإنتان كان لديهم عدد أكبر من الأمراض المصاحبة مقارنةً بالمرضى الآخرين.
•التدخلات الطبية: كان مرضى الإنتان بحاجة إلى التنفس الصناعي و التهوية الرغاميّة و نقل الدم بشكل أكثر بكثير من باقي المرضى.

Additionally, sepsis patients had **a higher combined number of comorbidities**. The use of **mechanical ventilation**, **endotracheal intubation**, and **blood transfusions** were all significantly more common among sepsis patients.

Microbiological findings in sepsis patients.

[1] *Suspected origin of infection, n (%)*
Gastrointestinal, 17 (37.8%)
Respiratory, 11 (24.4%)
Genitourinary, 11 (24.4%)
Skin and soft tissue, 6 (13.3%)
Others, 16 (17.8%)

[2] *Isolated organisms, n (%)*
Gram-positive bacteria, 17 (35.4%)
Staphylococci (coagulase-negative), 10 (20.8%)
Staphylococci (coagulase-positive), 2 (4.2%)
Enterococcus species, 4 (8.3%)
Streptococcus species, 1 (2.1%)
Gram-negative bacteria, 37 (77.1%)
Escherichia coli, 10 (20.8%)
Acinetobacter baumani, 10 (20.8%)
Klebsiella species, 9 (18.8%)
Pseudomonas aeruginosa, 3 (6.3%)
Others, 5 (10.4%)
Fungi, 10 (20.8%)
Candida species, 10 (20.8%)

Sepsis/The initiation of inflammation

الإنتان يرتبط بتفعيل قوي لجهاز المناعة الفطري (الذي يُعرف أيضًا بالمناعة الطبيعية) الذي يتم من خلاله تنشيط مستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) بواسطة PAMPs و DAMPs.

•PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) هي الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل المرضة، بينما DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) هي الأنماط الجزيئية المرتبطة بالإصابة أو الأذى الخلوي.

- Sepsis is associated with a strong activation of the **innate immune system** that is mediated by the activation **of PRRs** by **PAMPs** and **DAMPs**

التفاعل الالتهابي الذي يتم تحفيزه بواسطة أنواع مختلفة من العدوى يشبه التفاعل الذي يتم تحفيزه بواسطة أنواع مختلفة من الإصابات، سواء كانت معدية أو غير معدية.

- There is similarity between the inflammatory reactions induced by different pathogens and those elicited by different types of injury, either infectious or non-infectious.

- Pro-inflammatory cytokines implicated in sepsis pathogenesis include **tumour necrosis factor (TNF), interleukin-1β (IL-1β), IL-12 and IL-18**; blocking or eliminating these cytokines confers protection in acute animal models of fulminant infection.

السيتوكينات الالتهابية التي تم تحديد دورها في مسار تطور الإنتان تشمل:

- عامل نخر الورم (TNF)
- إنترلوكين-1 بيتا (IL-1β)
- إنترلوكين-12 (IL-12)
- إنترلوكين-18 (IL-18)
- الحجب أو القضاء على هذه السيتوكينات يمكن أن يوفر الحماية في نماذج الحيوانات الحادة للإنتان الحاد (الموت السريع)

Sepsis/Complement activation

تفعيل مكمل المناعة هو جزء أساسي من الحماية المناعية للجسم، ولكنه عندما يحدث بشكل غير منضبط قد يسبب ضررًا للأنسجة و فشل الأعضاء.

- Although complement activation is an essential component of protective immunity, the uncontrolled activation of complement can cause **damage to tissues and organ failure**.

- **Activation of the three major pathways of complement**, including the **classical**, **lectin**, and **alternative** pathways can take place in sepsis.

في الإنتان (التسمم الدموي)، يمكن تفعيل ثلاث مسارات رئيسية للمكمل المناعي:
- المسار الكلاسيكي
- مسار اللكتين
- المسار البديل.

- Moreover, some studies reported a **correlation between levels of complement activation fragments such as C3b and C5a to sepsis severity**. Complement activation can culminate in activation of the terminal pathway, through cleavage of C5 to form C5a, a potent anaphylatoxin, and C5b, which initiates formation of the pore forming complex C5b-9 on cellular membranes.

3.الارتباط بين تفعيل المكمل وشدة الإنتان:
- الدراسات أظهرت وجود ارتباط بين مستويات تفعيل المكمل، مثل البروتينات C3b و C5a، وشدة حالة الإنتان.
- تفعيل المكمل يمكن أن يؤدي إلى تنشيط المسار الطرفي، الذي يبدأ بقطع البروتين C5 ليتم تكوين C5a، وهو أنفيلاطوكسين (يؤدي إلى زيادة الالتهاب) و C5b، الذي يبدأ تشكيل المجمع التشكيل المسامي C5b-9، الذي يسبب أضرارًا في الأغشية الخلوية

- **Blockade of C5a signalling improved the outcome of experimental sepsis** in several animal models, including Escherichia coli sepsis in baboons and rats with polymicrobial abdominal sepsis

4.تحسين نتائج الإنتان عند حجب C5a:
- حجب إشارات C5a في الدراسات التجريبية أظهر تحسنًا ملحوظًا في نتائج الإنتان في نماذج حيوانية مختلفة.
- الدراسات أظهرت أن حجب هذا المسار في نماذج الإنتان بالإشريكية القولونية في البابون و الفئران المصابة بالعدوى المعوية متعددة الميكروبات يساعد في تقليل الضرر الناتج عن الإنتان ويحسن النتائج

خلاصة:
يعتبر تفعيل المكمل من الآليات الدفاعية المهمة للجهاز المناعي، لكنه قد يصبح مسببًا للمشاكل الصحية مثل الإنتان وتلف الأنسجة عندما يكون غير منظم

Sepsis/Complement activation

Journal of Inflammation Research

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

هذه الورقة العلمية تركز على تفعيل المسار النهائي للمكمل في المرضى الذين يعانون من الإنتان (Sepsis)، وكيف يرتبط ذلك بتلف الأعضاء

Complement Terminal Pathway Activation is Associated with Organ Failure in Sepsis Patients

Fatima M Ahmad[1,2]
Maysaa' A Al-Binni[2]
Amjad Bani Hani[3]
Mahmoud Abu Abeeleh[3]
Anas HA Abu-Humaidan[1]

[1]Department of Pathology, Microbiology and Forensic Medicine, School of Medicine, The University of Jordan, Amman, Jordan; [2]Department of the Clinical Laboratory Sciences, School of Science, The University of Jordan, Amman, Jordan; [3]Department of General Surgery, School of Medicine, The University of Jordan, Amman, Jordan

الخلاصة:

1. نتائج البحث:

•في المرضى الذين يعانون من الإنتان، كانت مستويات C5 و sCD59 مرتبطة بشدة بتلف الأعضاء، وهو ما تم قياسه باستخدام SOFA (مقياس شدة الفشل العضوي).
•لم يكن sC5b-9 مرتبطًا بتلف الأعضاء في مرضى الإنتان.
•تم العثور على ارتباط مماثل بين هذه العوامل في المرضى المصابين بالإنتان مقارنةً بالمرضى غير المصابين بالإنتان

2. التفسير:

•يشير ذلك إلى أن تفعيل المسار النهائي للمكمل في المرضى المصابين بالإنتان يؤدي إلى تلف أكبر للأعضاء مقارنةً بالمرضى غير المصابين بالإنتان.
•كما يوضح أيضًا أهمية استخدام C5 و sCD59 في تحديد شدة الإنتان، حيث يظهر أن هناك علاقة مباشرة بين ارتفاع مستويات هذين المؤشرين وشدة الإنتان.

Conclusion: In sepsis patients, levels of **C5** and **sCD59**, but not sC5b-9, correlated to the **severity of organ damage measured by SOFA**. A similar correlation was not found in non sepsis patients. **This indicated that organ damage associated with sepsis led to a more pronounced terminal pathway activation than in non-sepsis patients**, it also indicated the potential of using C5 and sCD59 to reflect sepsis severity.

الخلاصة:
•تشير الدراسة إلى أن قياس مستويات C5 و sCD59 قد يساعد الأطباء في تشخيص وتقييم شدة الإنتان، مما قد يساعد في اتخاذ قرارات علاجية أكثر دقة وفعالية

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8760944/

Sepsis/Coagulation, endothelial cell activation and vascular leakage

تفعيل جهاز التخثر في الإنتان:

1.تفعيل جهاز التخثر:

•يرتبط الإنتان بتفعيل قوي لجهاز التخثر، وهو ما يمكن أن يؤدي إلى تخثر الأوعية الدقيقة المنتشر (DIC) والنزيف. يحدث هذا بسبب استهلاك عوامل التخثر والصفائح الدموية.

•يعتبر عامل الأنسجة هو المحرك الرئيسي لتفعيل جهاز التخثر في الإنتان. في نماذج حيوانية، منع عامل الأنسجة يمنع فشل الأعضاء والموت الذي قد يحدث نتيجة للإنتان

- Sepsis is associated with a **strong activation of the coagulation system**, and this can result in disseminated intravascular coagulation (DIC), which clinically can be associated with microvascular thrombosis and haemorrhage, the latter being due to the consumption of clotting factors and platelets. **Tissue factor** is the main driver of coagulation activation in sepsis. In addition, tissue factor inhibition prevents multiple organ failure and mortality in a model of other- wise lethal sepsis in baboons.

2.استجابة العدوى الموضعية:

•في استجابة للعدوى الموضعية، الكرات البيضاء (الخلايا البيضاء) والصفائح الدموية تلتصق بالسطح الوعائي وتنتقل إلى المواقع التي تتكاثر فيها البكتيريا.

•في الإنتان، يساهم الالتهاب المبالغ فيه في زيادة هذه العمليات، مما يؤدي إلى فشل الحاجز في الأوعية الدموية

- In response to localized infection, **leukocytes and platelets adhere to the endothelial surface and migrate to the sites at which bacteria are multiplying**. In **sepsis**, exaggerated inflammation augments these processes, thereby con- tributing to barrier incompetency

3.فقدان تكامل الحاجز:

•يؤدي فقدان تكامل الحاجز الوعائي إلى تسرب البروتينات والدم إلى المسافة خارج الأوعية، مما يسبب الوذمة النسيجية (تورم) و انخفاض التروية الدقيقة

- A loss of barrier integrity causes the **leakage of intravascular proteins and plasma into the extravascular space**, tissue oedema and reduced microvascular perfusion.

الخلاصة:

•في الإنتان، يحدث تفعيل كبير لجهاز التخثر مما يؤدي إلى اضطرابات مثل النزيف وفشل الأعضاء. ويؤدي الالتهاب المفرط إلى تدهور وظيفة الحاجز الوعائي، مما يسهم في تسرب السوائل من الأوعية الدموية إلى الأنسجة المحيطة ويقلل من تدفق الدم إلى الأعضاء الحيوي

Sepsis/Other immune mechanisms

1. أقفاص الخلايا العصبية المحبية (NETs) في الإنتان:
•أقفاص الخلايا العصبية المحبية (NETs) هي شبكة من الألياف التي يمكن أن تحتجز مسببات الأمراض، مما يساعد في القضاء عليها. لكن، في حالة الإنتان، فإن زيادة مستويات NETs في الدورة الدموية يمكن أن تسهم في إلحاق الضرر بالنسيج المحيط و التخثر المفرط.
•المرضى المصابون بالإنتان عادة ما يظهرون مستويات مرتفعة من NETs في دمائهم، وهذه الزيادة ترتبط بمشاكل في وظائف الأعضاء

- **Neutrophil extracellular traps.** NETs can entrap pathogens and thereby contribute to pathogen elimination. However, NETs can also contribute to collateral tissue damage and thrombosis. Patients with sepsis have **increased NET levels** in their circulation, and this feature is associated with organ dysfunction.

2. دور الصفائح الدموية:
•التفعيل المفرط للصفائح الدموية يمكن أن يؤدي إلى إصابات في الأعضاء أثناء الإنتان من خلال عدة آليات:
•تعزيز التفاعل مع خلايا المناعة.
•تسهيل تشكيل الجلطات في الأوعية الدموية الدقيقة.
•إنتاج جزيئات دقيقة (microparticles) تُسهم في التسمم الخلوي المباشر، مما يساهم في تلف الأنسجة

- **The role of platelets. Excessive platelet activation** has been implicated in organ injury during sepsis through several mechanisms, including the augmentation of immune cell recruitment and inflammation, the facilitation of the formation of vaso-occlusive thrombi in capillary vascular beds and direct cell toxic effects mediated by platelet derived microparticles.

3. دور خلايا B:
•خلايا B هي جزء مهم من الاستجابة المناعية الفطرية. يتم تفعيل نوع خاص من خلايا B، والتي تُعرف باسم منشطات الاستجابة المناعية B، في الإنتان للمساعدة في القضاء على البكتيريا.
•خلايا B هذه تنتج IL-3، وهو السيتوكين الذي يساعد على زيادة الالتهاب وتكوين الخلايا أحادية النواة (مثل الخلايا المناعية التي تساهم في التهاب الأنسجة)

- The role of B cells. A subset of B cells, the so-called **innate response activator B cells**, is important for bacterial eradication as well as for the attenuation of proinflammatory cytokine release. Innate response activator B cells can produce IL-3, which in the context of sepsis increases inflammation and the production of myeloid mononuclear cells.

الخلاصة:
•في الإنتان، هناك تفاعل معقد بين عدة خلايا مثل خلايا B، الصفائح الدموية، والخلايا العصبية المحبية. هذه التفاعلات تساهم في زيادة الالتهاب، تشكل الجلطات، وتؤدي إلى تلف الأنسجة و فشل الأعضاء

Sepsis/ Immune suppression in sepsis

- Sepsis is associated with **immune suppression** that is characterized by **lymphocyte exhaustion** and the **reprogramming of antigen-presenting cells**.

الشرح:
1.التثبيط المناعي في الإنتان:
•الإنتان يرتبط مع تثبيط المناعة، الذي يتميز بـ استنفاد الخلايا اللمفاوية، ما يؤدي إلى استنفاد الخلايا CD4+ و T +CD8+ و خلايا B و الخلايا المتغصنة (DCs) نتيجة الانتحار الخلوي (الاستماتة)

- Sepsis is associated with a strong **depletion** of CD4+ and CD8+ T cells, B cells and dendritic cells (DCs) as a result of apoptosis

الاستنفاد المناعي في الإنتان يسبب انخفاض التعبير عن HLA-DR على الخلايا الوحيدة (Monocytes) و الخلايا البلعمية (Macrophages)، مما يقلل من قدرتها على إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات عند تحفيزها

- Immune suppression in sepsis is characterized by the **reduced expression of HLA-DR** on blood monocytes, and by the diminished capacity of monocytes and macrophages to release pro-inflammatory cytokines upon stimulation.

2.زيادة خطر العدوى الثانوية:
•التثبيط المناعي في الإنتان يزيد من خطر العدوى الثانوية. الدراسة الحديثة تشير إلى أن العدوى الثانوية تشكل 10.9% فقط من الوفيات الناتجة عن الإنتان في وحدات العناية المركزة (ICU)

- The immune suppression **increases the risk of secondary infections**. A recent observational study indicated that secondary infections are responsible for only 10.9% of overall sepsis mortality in the ICU.

الخلاصة:
•في مرضى الإنتان، يحدث استنفاد في الخلايا المناعية مثل T، B، و الخلايا المتغصنة نتيجة الاستماتة.
•كما أن التثبيط المناعي يمكن أن يؤدي إلى تقليل قدرة الخلايا الوحيدة والبلعمية على إفراز السيتوكينات المسؤولة عن الالتهابات، مما يزيد من خطر الإصابة بعدوى ثانوية

Sepsis/ Overview

الشرح:

1.الحماية المناعية (Protective immunity):

•الاستجابة المناعية الفطرية المحلية: هي الاستجابة الأولية للجهاز المناعي ضد الميكروبات. تشمل:

•إفراز الوسائط المؤيدة للالتهابات.

•استقطاب الخلايا اللمفاوية.

•تفعيل المكملات.

•تفعيل عملية التخثر

2.الإنتان (Sepsis):

•الالتهاب المفرط: في حالة الإنتان، يحدث إفراز مفرط للوسائط المؤيدة للالتهابات من:

•الخلايا اللمفاوية والخلايا الظهارية: حيث يتم إفراز الوسائط المؤيدة للالتهابات.

•الصفائح الدموية: التي تفرز الوسائط المؤيدة للالتهابات وتقوم بتفعيل الخلايا الالتهابية مثل الخلايا العدلية (Neutrophils) والخلايا الباطنية.

•الأوعية الدموية (الداخلية): حيث تفرز الوسائط المؤيدة للالتهابات وتزيد من الخصائص اللاصقة والتخثرية مع تقليل وظيفة الحاجز

3. التثبيط المناعي (Immune suppression):

•في الإنتان، يُرى انخفاض في وظيفة الجهاز المناعي، والذي يتضمن:

•الخلايا اللمفاوية T4+ و T8+: حيث ترتفع عملية الاستماتة (Apoptosis)، ويحدث استنفاد لهذه الخلايا.

•الخلايا العدلية: تظهر انخفاضًا في الاستماتة، مع ظهور خلايا غير ناضجة ذات وظائف مضادة للبكتيريا ضعيفة.

•الخلايا المقدمة للمستضدات: تتعرض لإعادة البرمجة إلى نمط M2 (الذي يساهم في تقليل الاستجابة الالتهابية) ويقل تعبيرها عن HLA-DR.

•العقد اللمفاوية: يتم تدمير خلايا B و DCs الجريبية، مما يساهم في ضعف الاستجابة المناعية

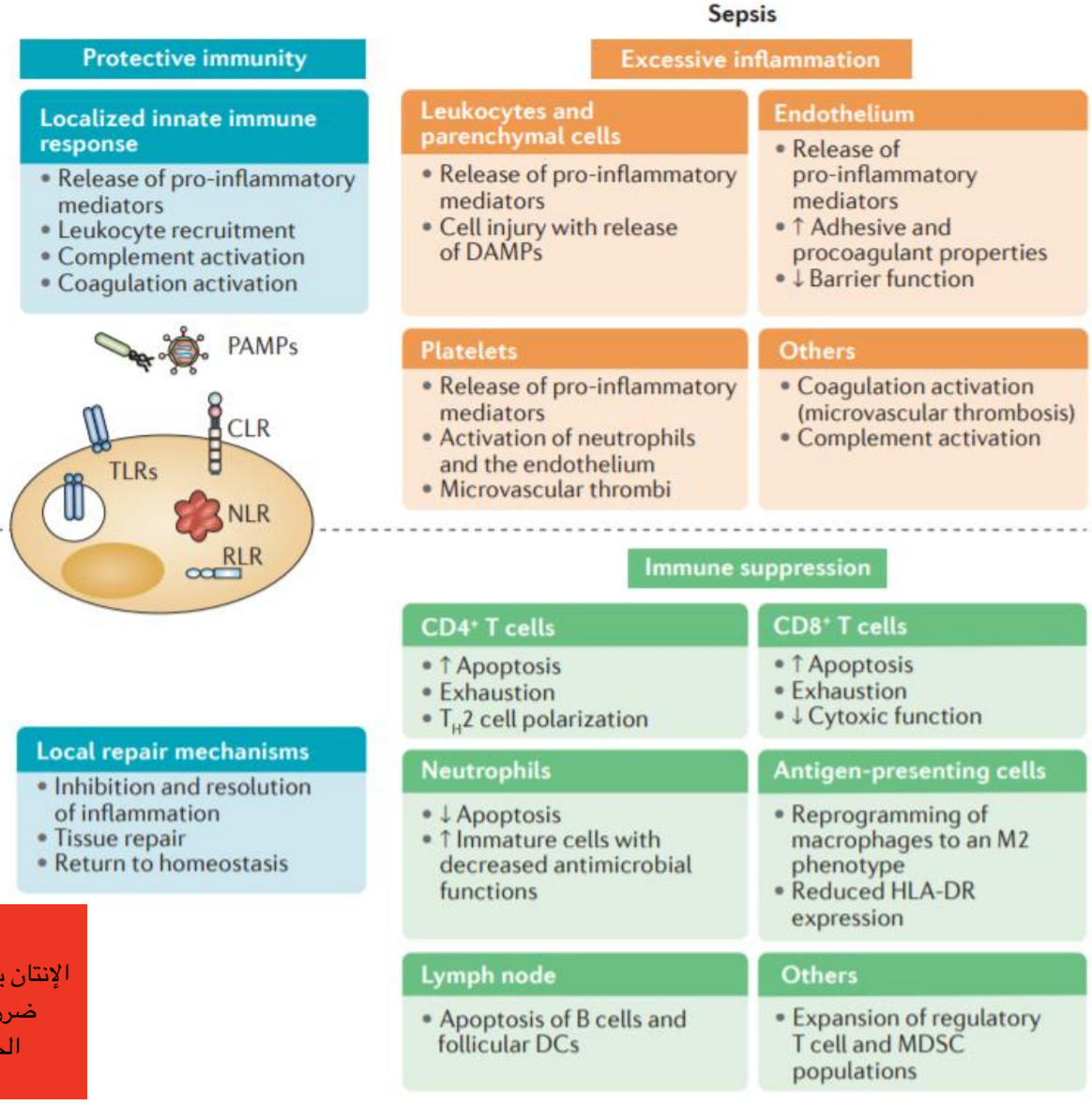
4.الآليات المضادة للالتهابات (Anti-inflammatory mechanisms):

•تشمل هذه الآليات:

•تثبيط الالتهابات وحلها.

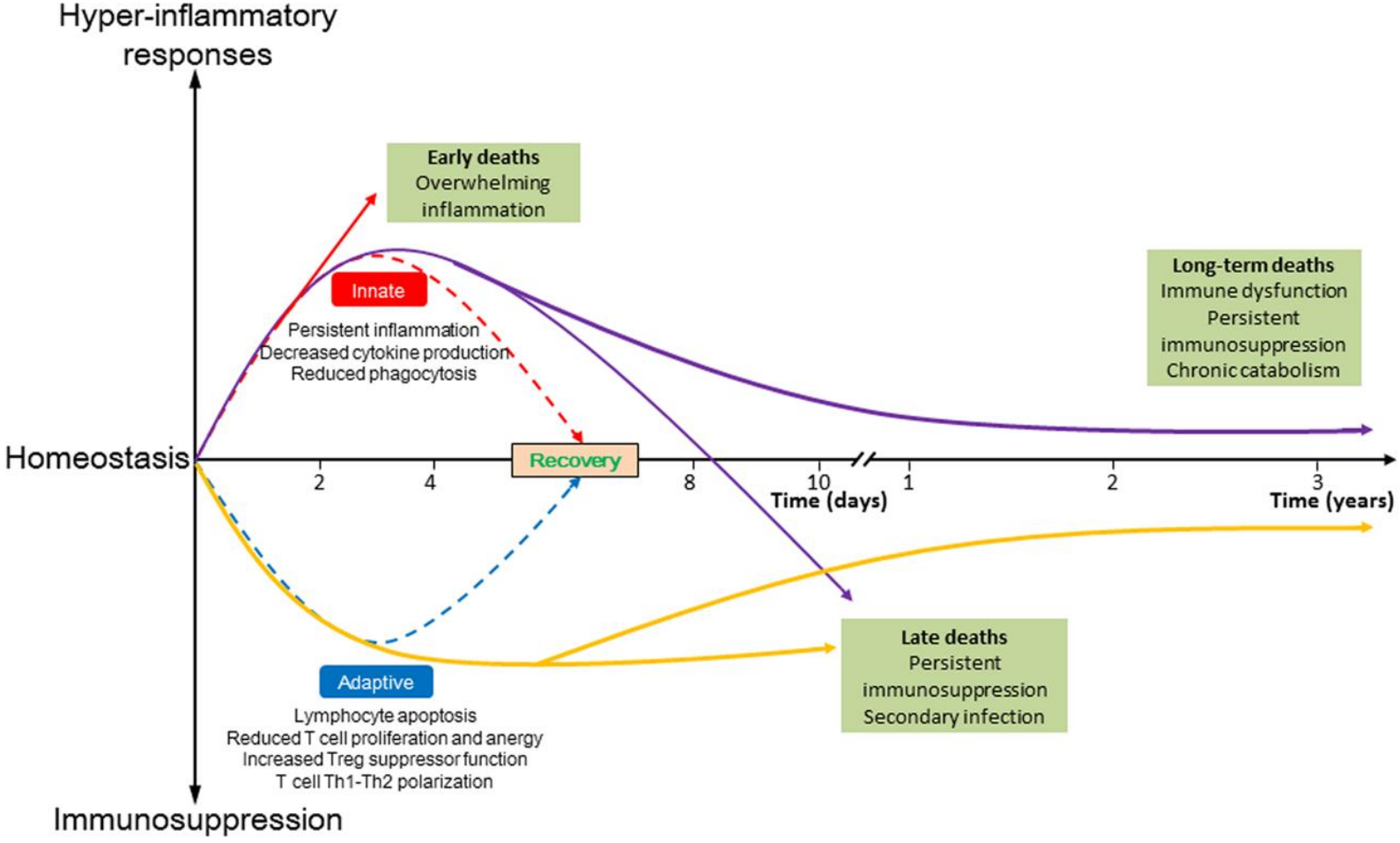
•إصلاح الأنسجة.

•العودة إلى التوازن المناعي



الخلاصة:

الإنتان يتميز بتفعيل غير متحكم فيه للاستجابة الالتهابية، مما يؤدي إلى ضرر في الأنسجة وفشل الأعضاء. في الوقت نفسه، هناك تثبيط في الجهاز المناعي يساهم في زيادة القابلية للإصابة بالعدوى الثانوية



[Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis]

Sepsis/ Immunomodulation as a treatment for sepsis

شرح السلايد:

1.كيفية معالجة الاستجابة المناعية في مرضى الإنتان:

•التعامل مع الاضطرابات المناعية في مرضى الإنتان أمر مثير للجدل، حيث تتطلب هذه الاضطرابات استهداف أكثر من آلية واحدة

- How the host response should be manipulated in patients with sepsis is controversial. The immune disturbances are complex and require targeting more than one pathway/ mechanism.

2.تثبيط الاستجابة المناعية (Immune suppression):

•يتم من خلال تثبيط المكملات أو التجلط، مثل:

•استخدام أجسام مضادة وحيدة النسيلة موجهة ضد C5a.

• استخدام الترومبومودولين البشري.

- **Immune suppression** through inhibition of complement or coagulation (examples, C5a-specific monoclonal antibody, recombinant human thrombomodulin)

3.تقنيات تنقية الدم (Blood purification techniques):

•تم اقتراح تقنيات جديدة لتنقية الدم، حيث يتم إزالة العوامل الممرضة والسموم من الدورة الدموية للمرضى.

•تم وصف جهاز لتنقية الدم باستخدام جسيمات نانوية مغناطيسية مغطاة بـ الليكتين المانوزي البشري (MBPC).

•هذا الجهاز يزيل العوامل الممرضة من الدم ويجري حاليًا دراسته في الدراسات الأولية

- **Blood purification techniques** have been **proposed** as a method of removing PAMPs and inflammatory mediators from the circulation of patients. Recently, a blood-cleansing device that removes multiple pathogens and toxins from the blood via magnetic nanobeads coated with an engineered form of the human opsonin mannose-binding lectin (also known as MBPC) was described, and it is currently being evaluated in preclinical studies

4.تحفيز الاستجابة المناعية (Immune stimulation):

•هناك العديد من الأدوية التي يمكن أن تعكس تثبيط الاستجابة المناعية في الإنتان.

•إحدى الطرق المقترحة هي استخدام السيتوكينات المحفزة للمناعة مثل IL-7، IFNγ و IL-15

- **Immune stimulation**. There are several drugs that could potentially reverse immune suppression in sepsis. One approach is to use immune-stimulating cytokines, such as IFNγ, IL-7 and IL-15.

Summary Table: Detrimental Immune Mechanisms

Mechanism	Example Disease	Main Mediator	Effect
Molecular mimicry	Rheumatic fever	Cross-reactive antibodies	Myocardial injury
Cytokine storm	Sepsis, COVID-19	TNF-α, IL-6	Multiorgan failure
Immune complex deposition	SLE, GN	IgG, complement	Vasculitis, nephritis
Chronic inflammation	TB, H. pylori	Macrophages, TNF-α	Fibrosis
CTL-mediated damage	Viral hepatitis	CD8+ T cells	Hepatocyte death

شرح السلايد:

الآليات المناعية الضارة:

هذا الجدول يوضح الآليات المناعية الضارة التي قد تساهم في إلحاق الضرر بالجسم في حالات مرضية مختلفة:

1. المحاكاة الجزيئية (Molecular mimicry):
   - المرض المثال: الحمى الروماتيزمية.
   - الوسيط الرئيسي: الأجسام المضادة المتقاطعة (Cross-reactive antibodies).
   - التأثير: الإصابة بالعضلة القلبية (Myocardial injury).

2. عاصفة السيتوكينات (Cytokine storm):
   - المرض المثال: الإنتان (Sepsis) وفيروس كورونا (COVID-19).
   - الوسيط الرئيسي: السيتوكينات مثل TNF-α وIL-6.
   - التأثير: الفشل العضوي المتعدد (Multiorgan failure)

3. ترسيب المجمعات المناعية (Immune complex deposition):
   - المرض المثال: الذئبة الحمراء (SLE) والتهاب الكلى الحاد (GN).
   - الوسيط الرئيسي: الأجسام المضادة من نوع IgG والمكملات (Complement).
   - التأثير: التهاب الأوعية الدموية والتهاب الكلى (Vasculitis, nephritis)

4. الالتهاب المزمن (Chronic inflammation):
   - المرض المثال: السل (TB) وعدوى هيليكوباكتر بيلوري (H. pylori).
   - الوسيط الرئيسي: الخلايا البلعمية (Macrophages) والسيتوكين TNF-α.
   - التأثير: التليف (Fibrosis).

5. التلف الناتج عن الخلايا التائية السامة للخلايا (CTL-mediated damage):
   - المرض المثال: التهاب الكبد الفيروسي (Viral hepatitis).
   - الوسيط الرئيسي: الخلايا التائية من نوع CD8+.
   - التأثير: موت الخلايا الكبدية (Hepatocyte death).

كل من هذه الآليات يمكن أن يؤدي إلى أضرار جسيمة في الأنسجة والأعضاء في الجسم، وهذه الأمراض تمثل حالات يساهم فيها التفاعل المناعي بشكل سلبي

Key Takeaways

النقاط الرئيسية:

1.استجابات المناعة قد تضر بالجسم:

•يمكن للجهاز المناعي أن يسبب ضررًا للجسم بسبب:

•المناعة الذاتية: حيث يهاجم الجهاز المناعي أنسجة الجسم الخاصة به، كما في أمراض مثل التهاب المفاصل الروماتويدي أو الذئبة الحمراء.

•الالتهاب المفرط: استجابة مناعية مفرطة تؤدي إلى تلف الأنسجة، كما يحدث في حالات مثل العواصف الخلوية.

•التنشيط المزمن: التنشيط الطويل للجهاز المناعي، كما في العدوى المزمنة أو الحالات المناعية الذاتية، يمكن أن يسبب تلفًا مستمرًا في الأنسجة

- Immune responses can inadvertently harm the host through autoimmunity, hyperinflammation, or chronic activation.
- Understanding immune-mediated pathology is essential for designing safer vaccines and therapies.
- Regulation, not suppression, is key to maintaining immune balance.

2.فهم الأمراض المرتبطة بالجهاز المناعي مهم لتصميم علاجات أكثر أمانًا:

•من الضروري فهم كيفية تسبب جهاز المناعة في الضرر لتصميم لقاحات وعلاجات أكثر أمانًا. من خلال التعرف على الأضرار التي يسببها الجهاز المناعي، يمكن تطوير استراتيجيات علاجية أفضل تمنع أو تخفف هذه التأثيرات الضارة مع الحفاظ على حماية الجسم

3.التنظيم، وليس القمع، هو المفتاح للحفاظ على توازن المناعة:

•من المهم التركيز على تنظيم استجابة الجهاز المناعي بدلاً من قمعها. يجب أن يتم ضبط الجهاز المناعي بعناية لمنع رد الفعل المفرط (الذي يمكن أن يسبب ضررًا) بينما يظل قادرًا على حماية الجسم بفعالية ضد الميكروبات

هذه النقاط تشير إلى أهمية تحقيق توازن في استجابات الجهاز المناعي لتجنب الاستجابات المفرطة أو الضعيفة، حيث يمكن أن تؤدي كلتا الحالتين إلى مشاكل صحية خطيرة

Further reading:

- The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets.

Nature Reviews Immunology volume 17, pages407–420 (2017)