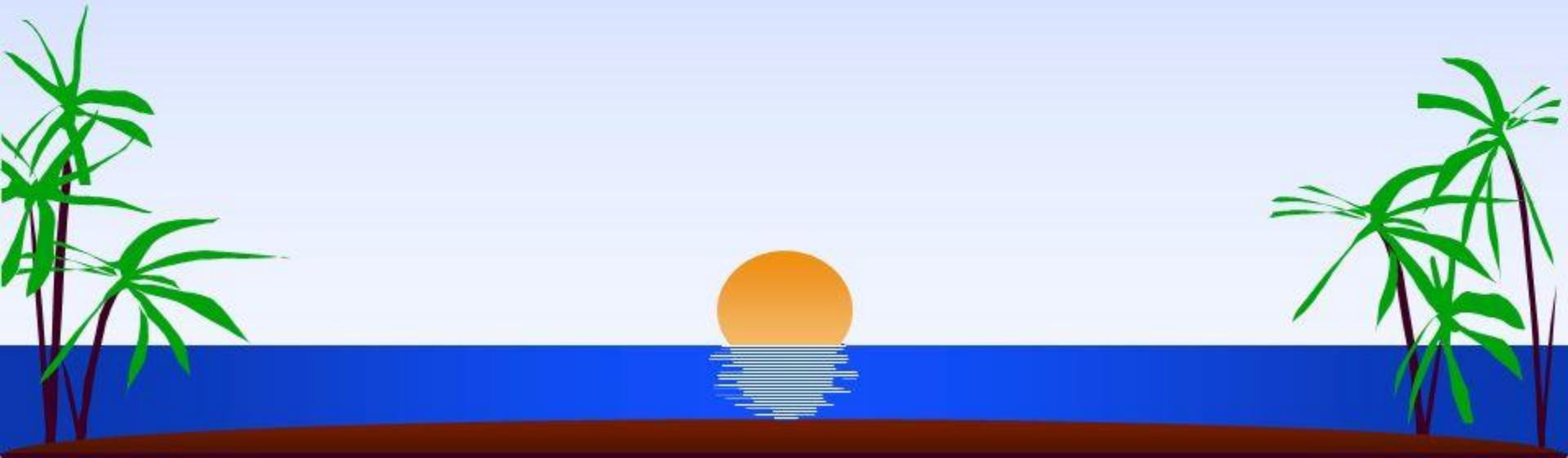
SIRS

- Systemic Inflammatory Response Syndrome

د. حيان الشيخ يوسف



What is SIRS :

is systemic level of acute inflammation, that may or may not be due to infection, and is generally manifested as a combination of vital sign abnormalities including fever or hypothermia, **tachycardia, and tachypnoea.**

-إن الاستجابة الالتهابية للأذية تهدف إلى إعادة الوظيفة النسيجية واجتثاث العوامل الممرضة الغازية

-إنَّ الـ SIRS تعبر عن التفاعل الجهازي أو ردة الفعل الذي يبديه الجسم تجاه أنواع مختلفة من الحوادث المرضية المؤذية للعضوية مثل (رض واسع، جراحة كبرى، أخماج، انتان دم، صدمة، حرق واسع، التهاب بنكرياس حاد، نقل دم كتلي، ....)

-القصد من الاستجابة الالتهابية هو حماية المضيف من التأثيرات الضارة لهذا الأذى، ولكن الاستجابة الالتهابية يمكن أن تؤذي المضيف ايضاً.

Systemic Inflammatory Response Syndrome

- SIRS describes the inflammatory response that occurs in infection, pancreatitis, ischemia, burns, multiple trauma, shock, and organ injury.
- Patients with SIRS are hypermetabolic.

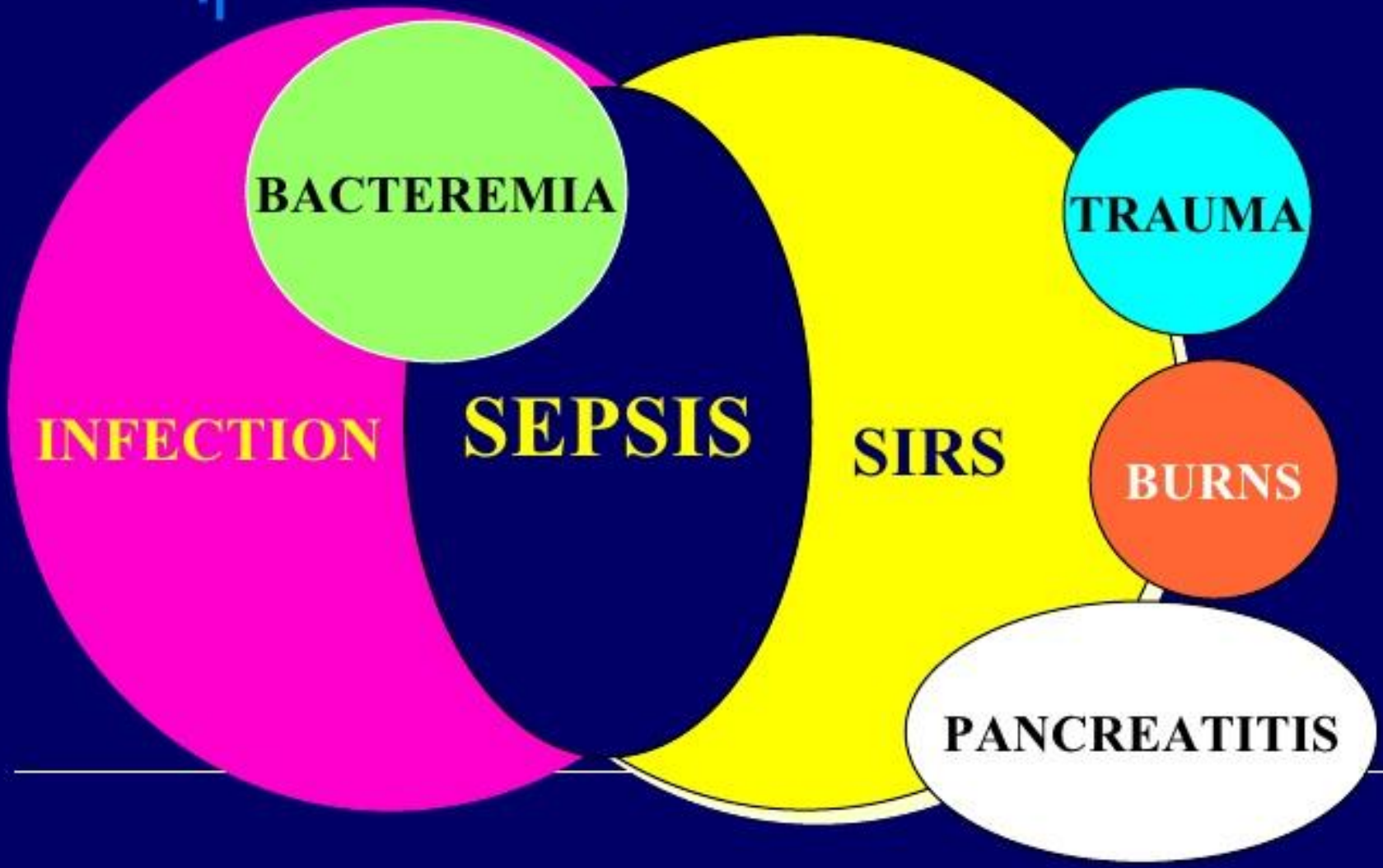
SIRS

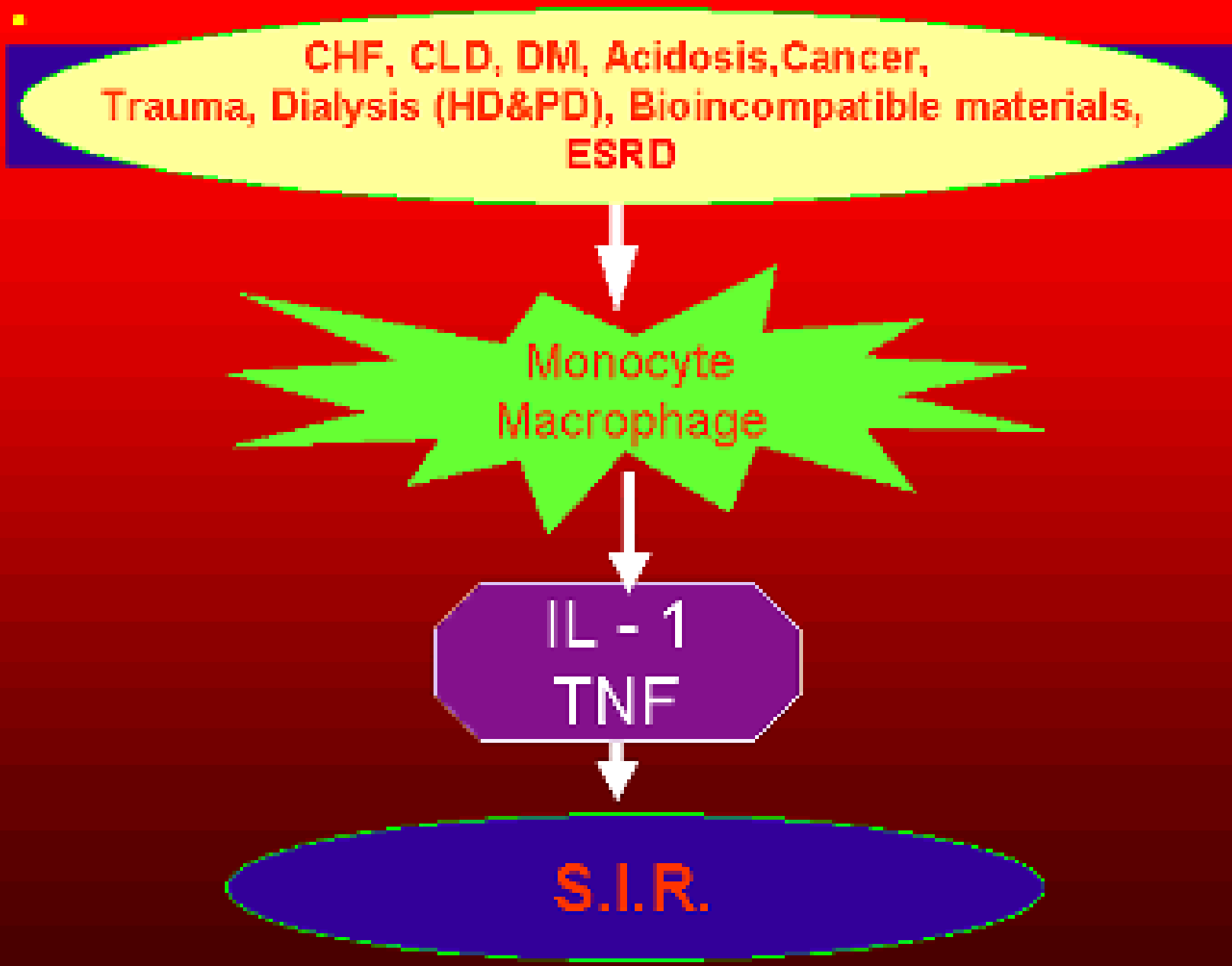
- **:Causes**
  - **Mechanical tissue trauma**: burns, crush injuries, contusion , surgical procedures
  - **Abscess formation**: intra-abdominal, extremities
  - **Ischemic or necrotic tissue:** pancreatitis, vascular disease, MI
  - **Microbial invasion**: Bacteria, viruses, fungi
  - **Endotoxin release**: Gram-negative bacteria
  - **Global perfusion deficits**: **Post–cardiac resuscitation**, **shock states**
  - **SEPSIS)**
- **autoimmune pulmonar disorders**

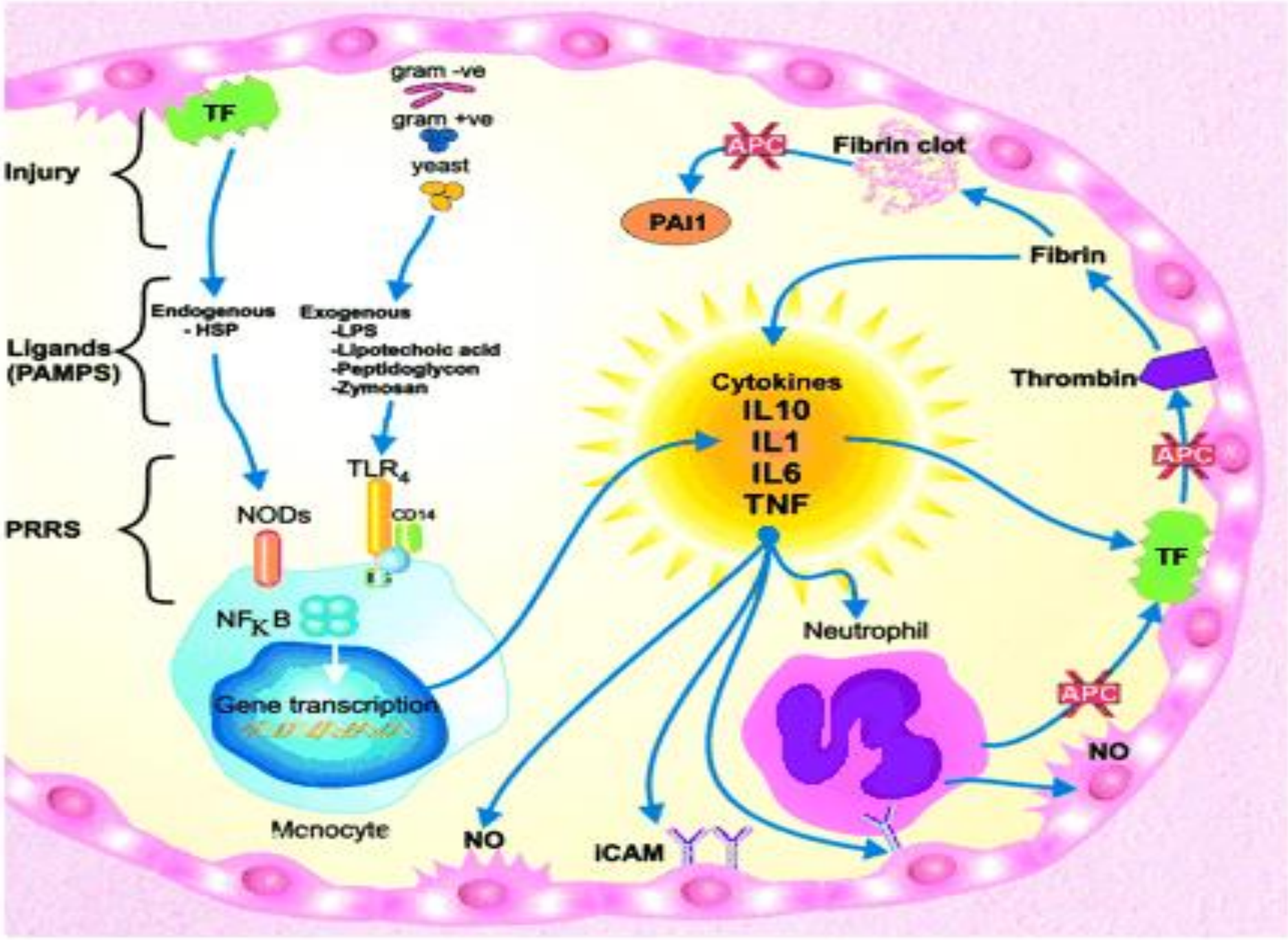
SIRS

- SIRS – systemic inflammatory response syndrome
- Must have at least 2 of the following:
  - **Temperature >38.5ºC or <36ºC**
  - **Heart rate >90 beats/min**
  - **Respiratory rate >20 breaths/min or PaCO2 <32 mmHg**
  - **WBC >12,000 cells/mm3, <4000 cells/mm3, or >10 % immature (band) forms**
- SIRS is the body's response to infection, inflammation, stress.

Relationship Between Sepsis and SIRS




CHF, CLD, DM, Acidosis,Cancer,
Trauma, Dialysis (HD&PD), Bioincompatible materials,
ESRD
Monocyte
Macrophage
IL - 1
TNF
S.I.R.


Injury
TF
gram -ve
gram +ve
yeast
APC
Fibrin clot
PAI1
Fibrin
Ligands (PAMPS)
Endogenous - HSP
Exogenous -LPS -Lipotechoic acid -Peptidoglycon -Zymosan
Cytokines IL10 IL1 IL6 TNF
Thrombin
PRRS
NODs
TLR4
CD14
NFKB
Gene transcription
Monocyte
Neutrophil
TF
APC
NO
ICAM
NO

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

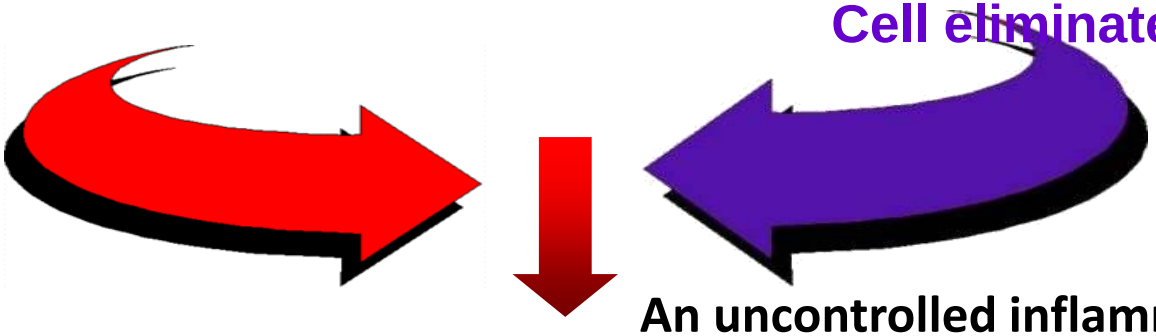
【Definition】

Anti-inflammatory reaction

IL-10, IL-4, TGF-β

IL-1ra ,Lipoxin

Cell eliminate



Pro-inflammatory reaction

TNF-a, IL-1, IL-6, IFN

TXA_2, PAF

Cell activation

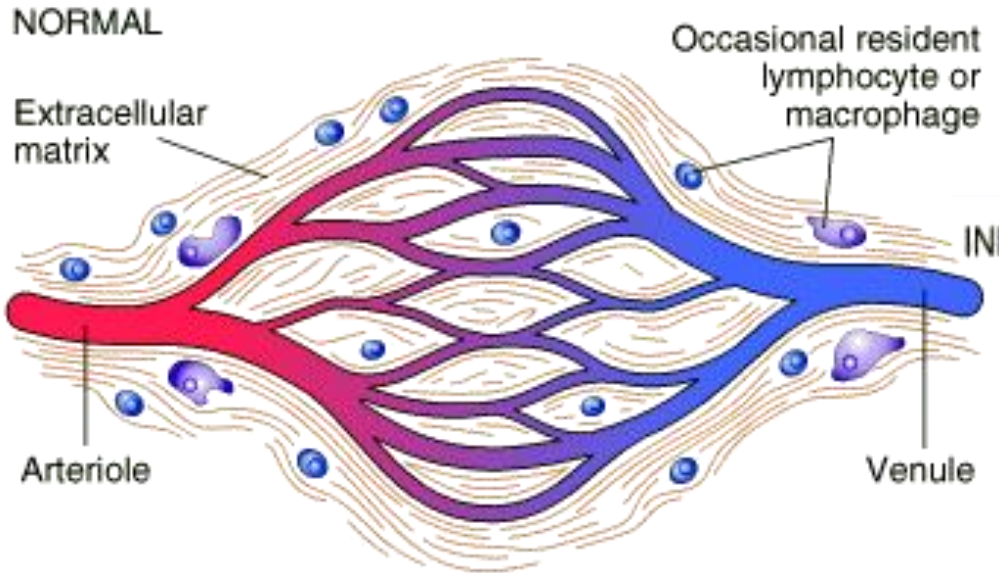
An uncontrolled inflammation process

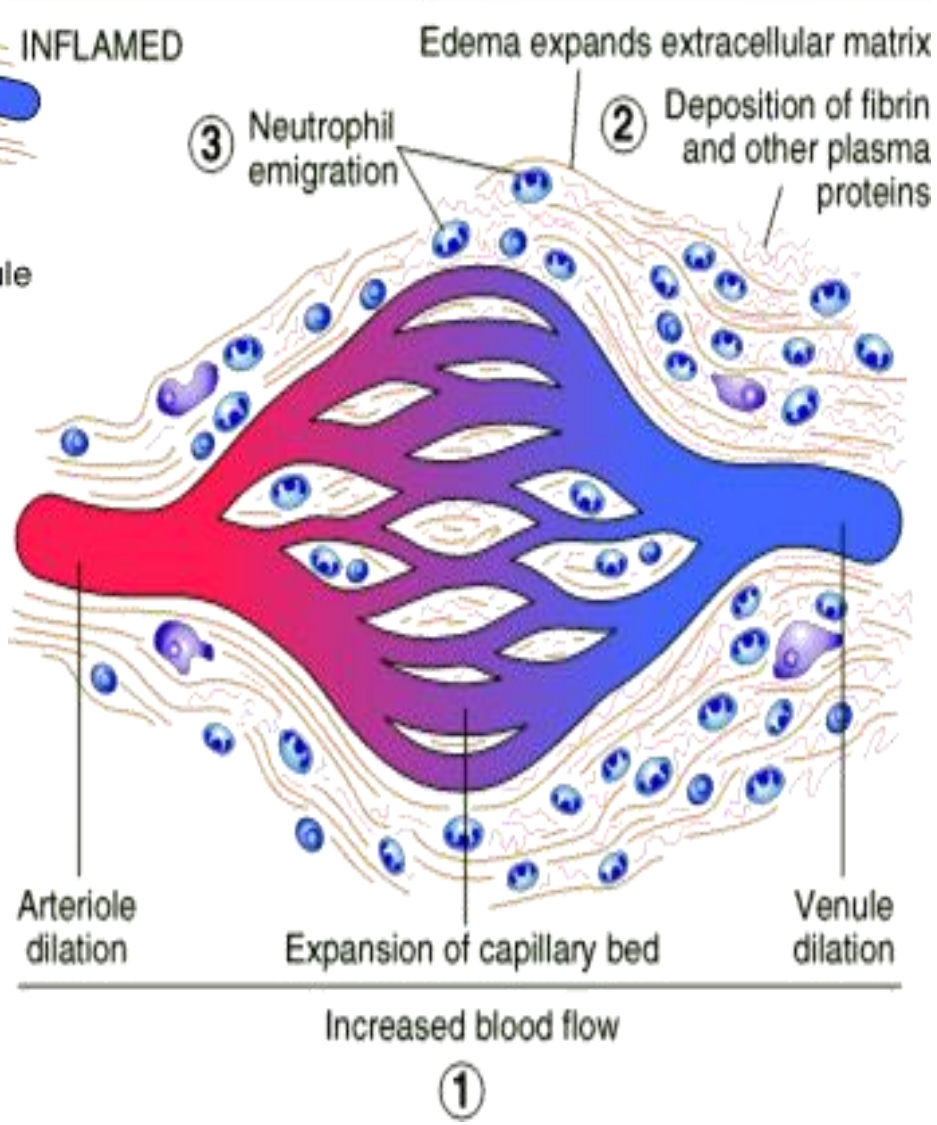
Pro-inflammatory signals exceed its normal domain or degree

Result in end-organ damage and multi-system failure.

- **تولد الاستجابة الجهازية العديد من المواد المختلفة** مثل الأنزيمات والمستقلبات الأكسجينية والتي يمكن أن تؤذي أنسجة المضيف وكما نعلم طبعاً أنه عند حدوث الأذية يردُّ الجسم بإطلاق مواد كيماوية (حوالي /٢٨/ مادة التهابية Toxins – 28) منها: الهيستامين – انترلوكينات – المتممة – شلال التخثُّر Coagulation Cascade – العامل المنخِّر للورم TNF – بروتينات الطور الحاد – CRP
- **يمكن الوقاية من هذه الأذية بمواد مصنعة داخلياً مثل مضادات الأكسدة (antioxidants) القادرة على اعتراض سبيل أو تثبيط مركبات الالتهابية المؤذية ولكن** عندما تسحق الاستجابة الالتهابية الآليات الوقائية الطبيعية المتوفرة للمضيف، تصبح الاستجابة الالتهابية مصدر للأذية النسيجية وأذى المضيف، مؤدية إلى مزيد من الالتهاب وهذا يخلق تفاعل سلسة يؤدي إلى اذية التهابية مترقية ومنتشرة

Inflammation





Inflammatory cells

Inflammatory cytokines

Inflammatory Cytokines :

- tumor necrosis factors (TNF)
- interleukins (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10)
- interferons
- cytokine receptors & receptor antagonists

Procoagulant State:

- shift in tendency of coagulation system
- endothelial injury and dysfunction
- protein C depletion

Increased Metabolic Demands :

- increased oxygen consumption
- increased gluconeogenesis
- increased protein catabolism

Major Cytokine Mediators

- **TNF-α (1)**
  - produced mainly by macrophages & neutrophils
  - response to many stimuli
  - very early expression in almost any major inflammatory response
  - sustained increased levels in many conditions (trauma, burns, severe sepsis)
- **TNF- α (2)**
  - stimulates release of other proinflammatory cytokines / lipids – IL-1, IL-6, eicosanoids, PAF – phospholipase A2, COX, and nitric oxide synthase – edema)
  - fever
  - vasodilatation (nitric oxide) → hypotension

- **: IL-1β**
  - myocardial depression
  - fever
  - vasodilatation (nitric oxide) → hypotension
- **Proinflammatory Cytokines**
  - e.g., IL-6, IL-8 & interferon-γ
  - promote immune cell-mediated killing
- **Anti-inflammatory Cytokines**
  - e.g., soluble TNF receptor, IL-1 receptor antagonist protein, IL-4, and IL-10
  - turn off the immune response when infection/stimulus has been cleared

Sepsis;

- **2 SIRS criteria + source of infection** (you don't necessarily need concrete evidence – high level of clinical suspicion is enough)

Severe Sepsis:

- **Sepsis with organ dysfunction** (don't memorize the list below)
  - **Sepsis-induced hypotension**
  - **Lactate above upper limits laboratory normal**
  - **Urine output <0.5 mL kg/h for more than 2 h despite adequate fluid resuscitation**
  - **Acute lung injury** with PaO2/FiO2<250 in the absence of pneumonia as infection source
  - Acute lung injury with PaO2/FiO2<200 in the presence of pneumonia as infection source
  - **Creatinine**[2.0 mg/dL (176.8 lmol/L)
  - **Bilirubin**[2 mg/dL (34.2 lmol/L)
  - **Platelet count** <100,000 lL
  - **Coagulopathy** (INR >1.5)

Septic Shock

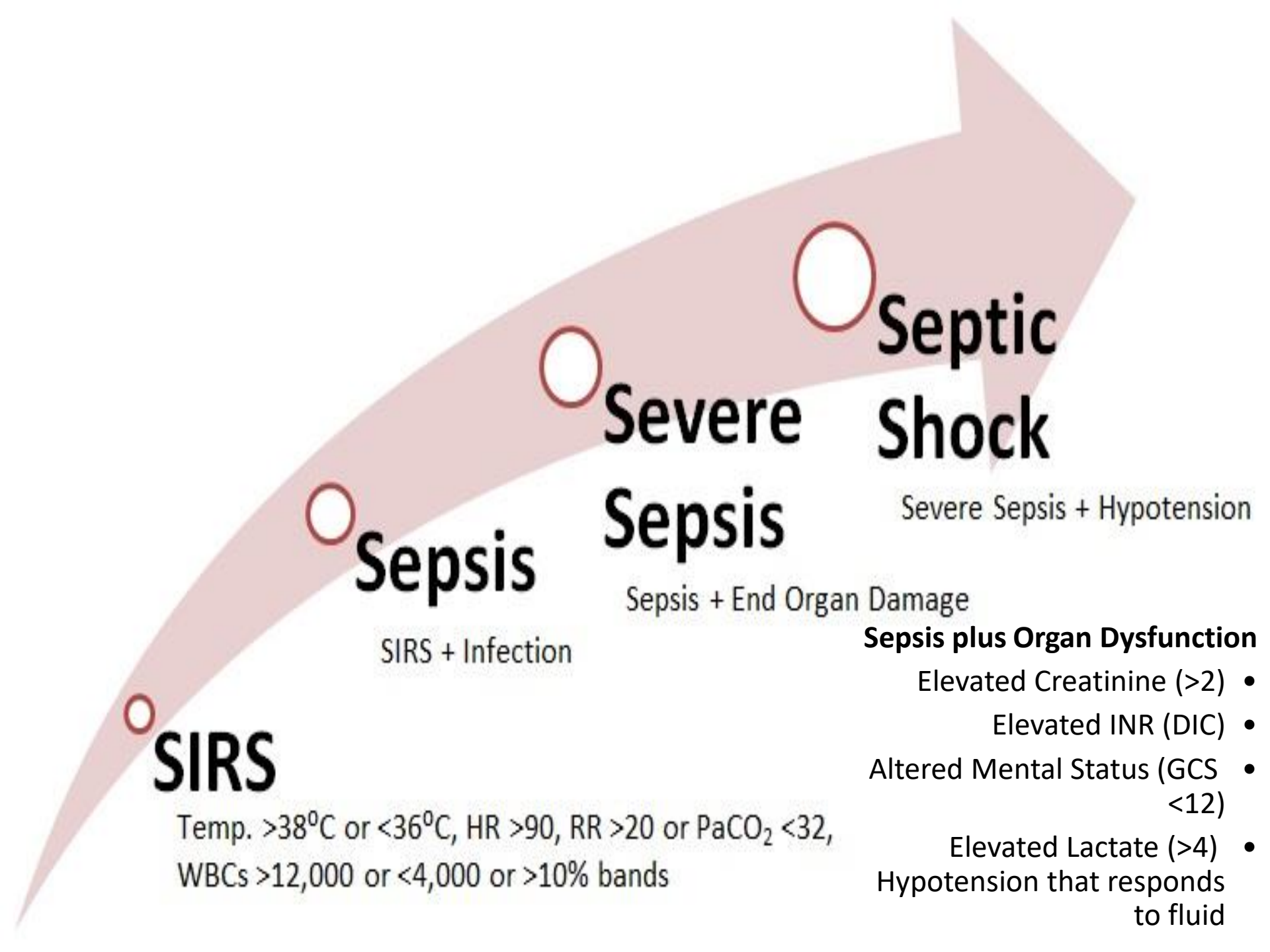
- Sepsis induced hypotension despite adequate fluid resuscitation
  - ‹**Sepsis induced hypotension** = SBP <90mmhg or 40mmhg change from baseline ‹ lactate >4mmol

- **معايير تشخيص (SIRS)**

- لكي يتم تشخيص هذه المتلازمة لا بد من أن تتوافر اثنين أو أكثر من المعايير التالية عند المريض:
  - **درجة حرارة < ٣٦مْ أو> ٣٨مْ**
  - **معدَّل النبض يزيد عن ٩٠ نبضة/الدقيقة**
  - **معدل التنفس يزيد عن ٢٠ مرة/الدقيقة أو $PaCo_2$ يقل عن ٣٢ ملمز.**
  - **تعداد الكريات البيض يقل عن ٤٠٠٠ كرية/ملم٣ أو يزيد عن ١٢٠٠٠ كرية/ملم٣ أو أنَّ أكثر من ١٠% من الكريات البيض عبارة عن عدلات غير ناضجة (حزمية)**

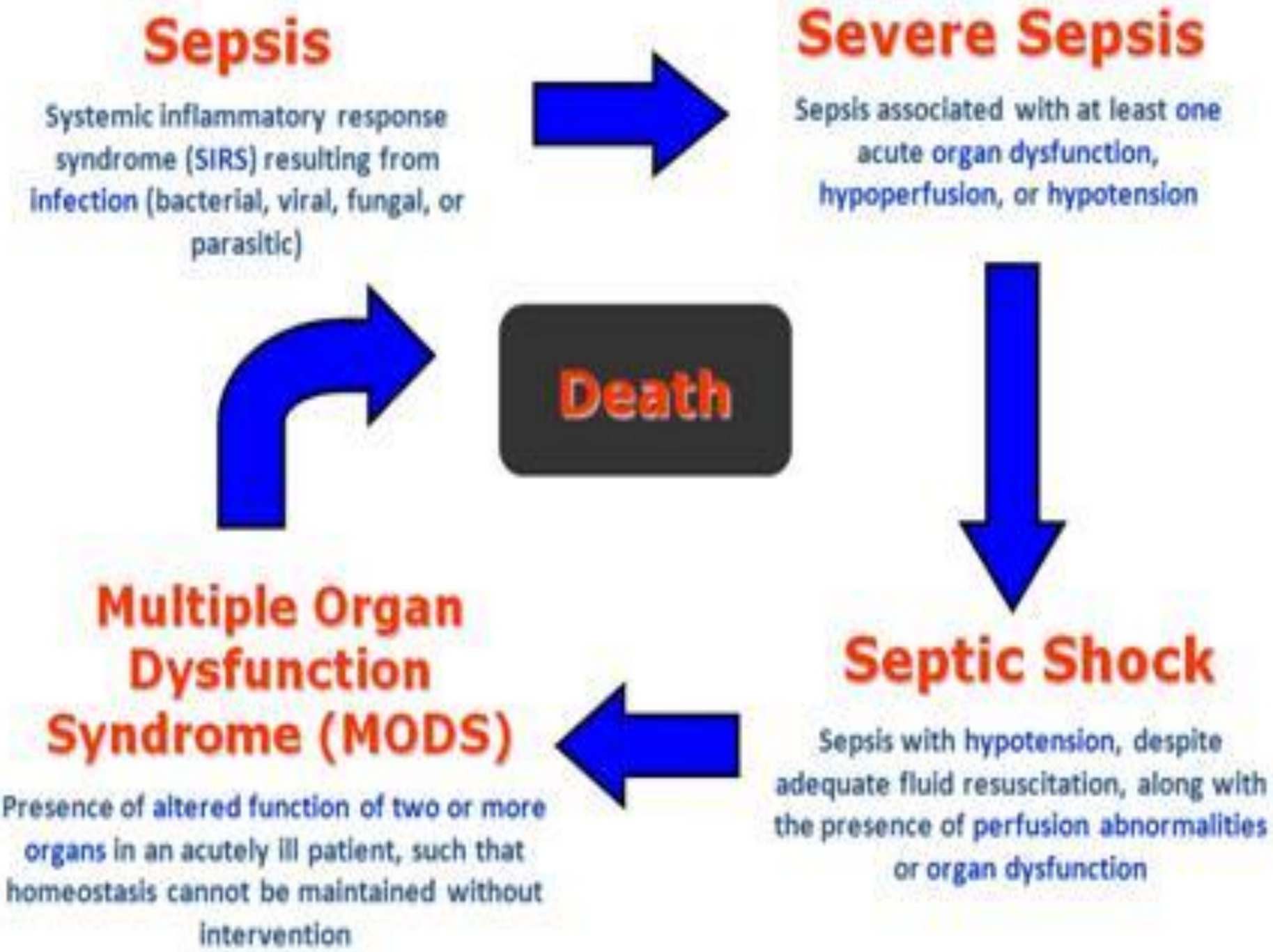
- إن كل حالة انتانية تترافق بحالة التهابية والعكس غير صحيح وبالتالي يكون:
  - **الالتهاب:** هو ردة الفعل تجاه العامل المؤذي الذي قد يكون فيزيائي،كيميائي ، مناعي ، عامل ممرض
  - **الانتان:** عبارة عن آفة أو عدوى مسببة بواسطة عامل ممرض حي (الجراثيم – الطفيليات ....

- علامات الالتهاب (الحمى – فرط الكريات البيض) ليس دليل على وجود انتان
- عندما يكون الانتان هو السبب الرئيسي لمتلازمة SIRS تدعى الحالة عند ئذٍ بتجرثم الدم **Sepsis**
- عندما يترافق تجرثم الدم مع اضطراب وظيفي في واحد أو أكثر من الأعضاء الحيوية، فإنَّ الحالة تدعى تجرثم الدَّم الخطير **Sever Sepsis**
- عندما يترافق تجرثم الدم الخطير مع انخفاض ضغط معند على التسريب الحجمي تدعى الحالة **الصدمة الانتانية**

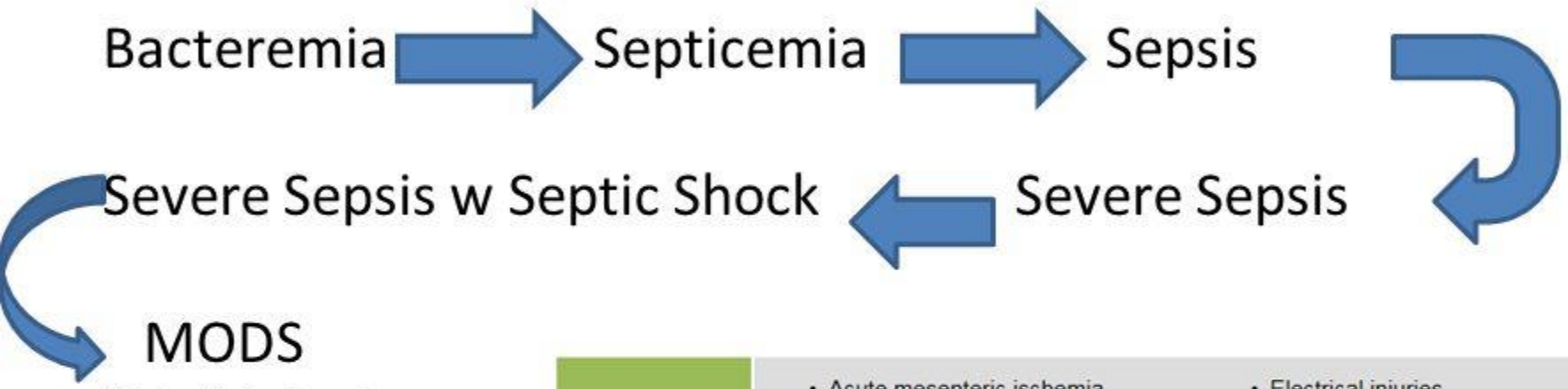


Sepsis plus Organ Dysfunction

- Elevated Creatinine (>2)
- Elevated INR (DIC)
- Altered Mental Status (GCS <12)
- Elevated Lactate (>4)
- Hypotension that responds to fluid

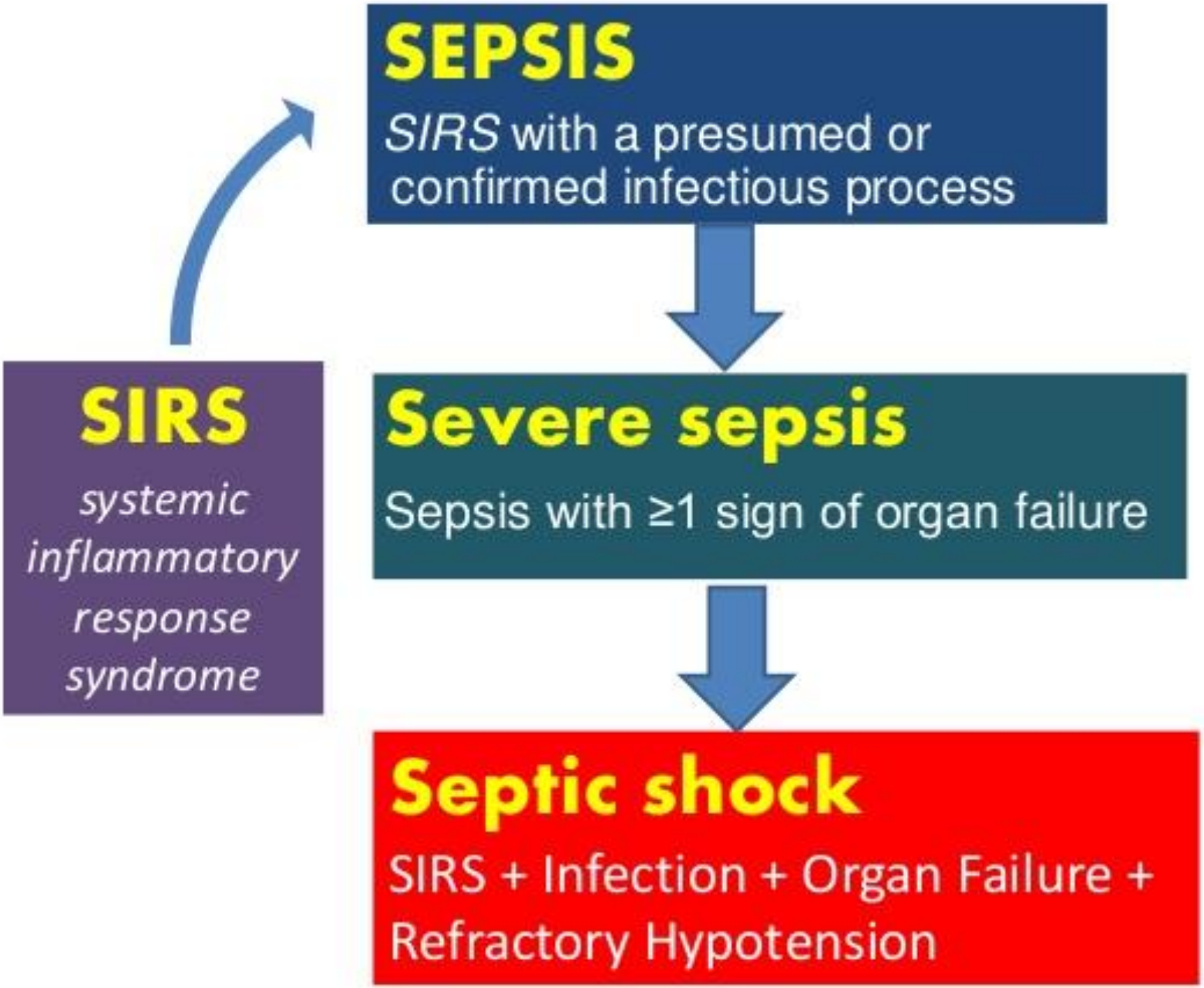

Sepsis
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) resulting from infection (bacterial, viral, fungal, or parasitic)
Severe Sepsis
Sepsis associated with at least one acute organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension
Death
Septic Shock
Sepsis with hypotension, despite adequate fluid resuscitation, along with the presence of perfusion abnormalities or organ dysfunction
Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)
Presence of altered function of two or more organs in an acutely ill patient, such that homeostasis cannot be maintained without intervention

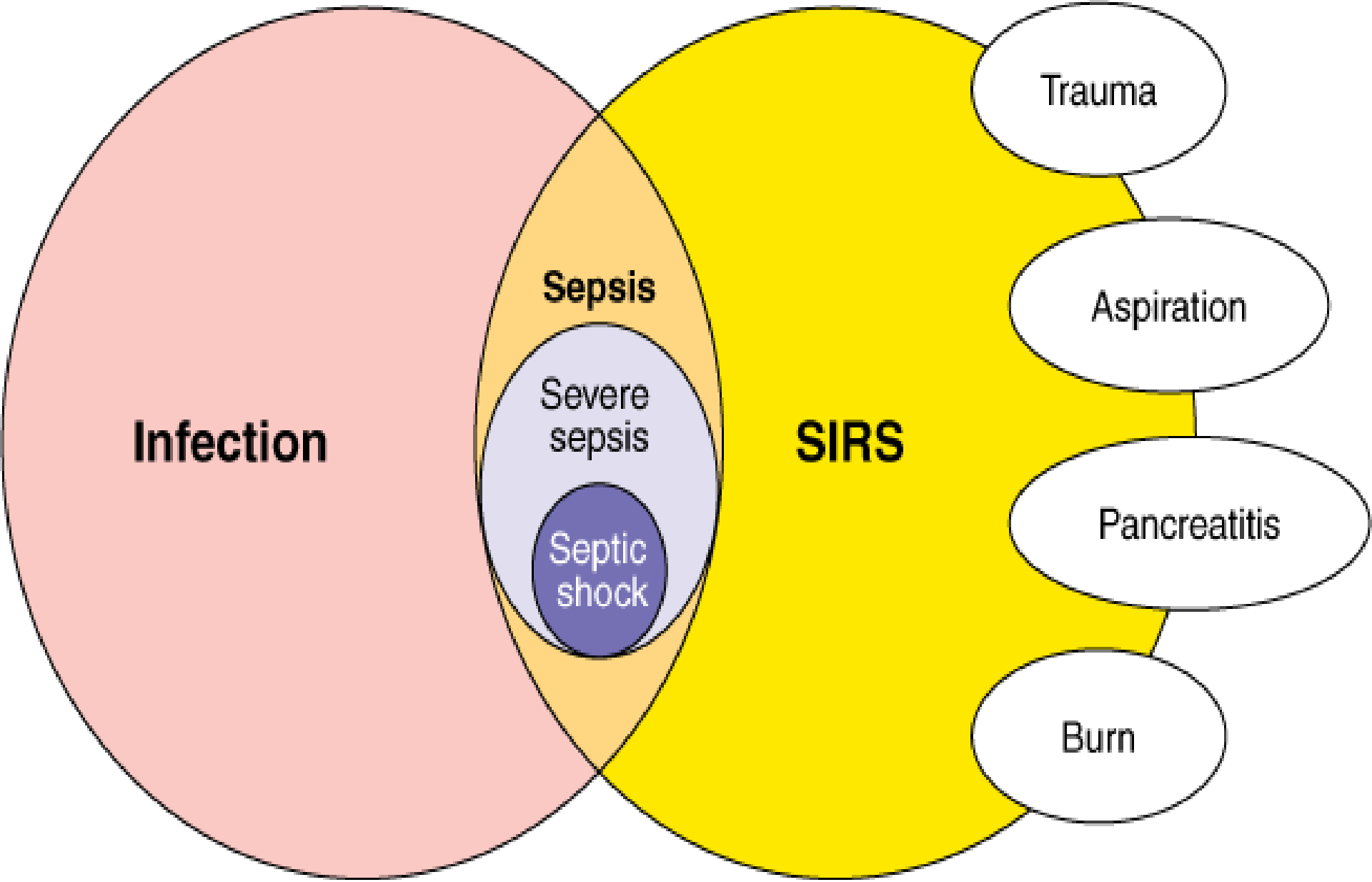
Continuum of illness Due to Infection



Noninfectious conditions that contribute to developing SIRS	• Acute mesenteric ischemia • Adrenal insufficiency • Allergic reaction • Autoimmune disorders • Burns • Chemical aspiration • Cirrhosis • Cutaneous vasculitis • Dehydration • Drug reaction	• Electrical injuries • Intestinal perforation • Medication side effect • Myocardial infarction • Pancreatitis • Substance abuse • Surgical procedures • Transfusion reactions • Upper GI bleeding • Vasculitis
Complications that resulted from the sepsis or SIRS	• Anemia • Electrolyte abnormalities • Hyperglycemia	

Document conditions that contribute or result from Sepsis/SIRS.


SEPSIS
SIRS with a presumed or confirmed infectious process
SIRS
systemic inflammatory response syndrome
Severe sepsis
Sepsis with ≥1 sign of organ failure
Septic shock
SIRS + Infection + Organ Failure + Refractory Hypotension



Source: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: *Schwartz's Principles of Surgery, 9th Edition*: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

a. الموجودات السريرية Clinical Finding

i. **العلامات الحيائية :** تسرع القلب والتنفس الحمى أو انخفاض الحرارة - انخفاض الضغط الشرياني

ii. **الجملة القلبية الوعائية**

انخفاض أوردة العنق ↓CVP - ضعف عودة الامتلاء الشعري

iii. **الجملة العصبية:** تدهور الوعي و/أو اضطراب الاحساس بالمحيط

- **الكبدية :** نقص ألبومين - فرط بيلروبين الدَّم المرتبط - ↑SGOT - ↑SGPT
- **الكلوية :** بيلة بروتينية - فرط نتروجين الدَّم - ↑ كرياتين الدَّم

Severe Sepsis:

- **Sepsis plus at least one of the following**:

١. Areas of mottled skin
٢. Capillary refill > 3 seconds
٣. Urine output < 0.5cc/kg/hr for at least one hour or renal replacement therapy
٤. Elevated lactate (>2 to 3)
٥. Abrupt change in mental status
٦. Abnormal EEG findings
٧. Platelet count <100, 000
٨. DIC
٩. ARDS
١٠. Cardiac dysfunction

Septic Shock :

- Severe sepsis plus at least one of the following:
  1. MAP<65mmHg despite adequate fluid resuscitation
  2. Maintaining MAP>60-65mmHg requires vasopressors:
     - Dopamine > 5µg/kg/min
     - Norepinephrine < 0.25µg/kg/min

     Epinephrine < 0.25mg/min

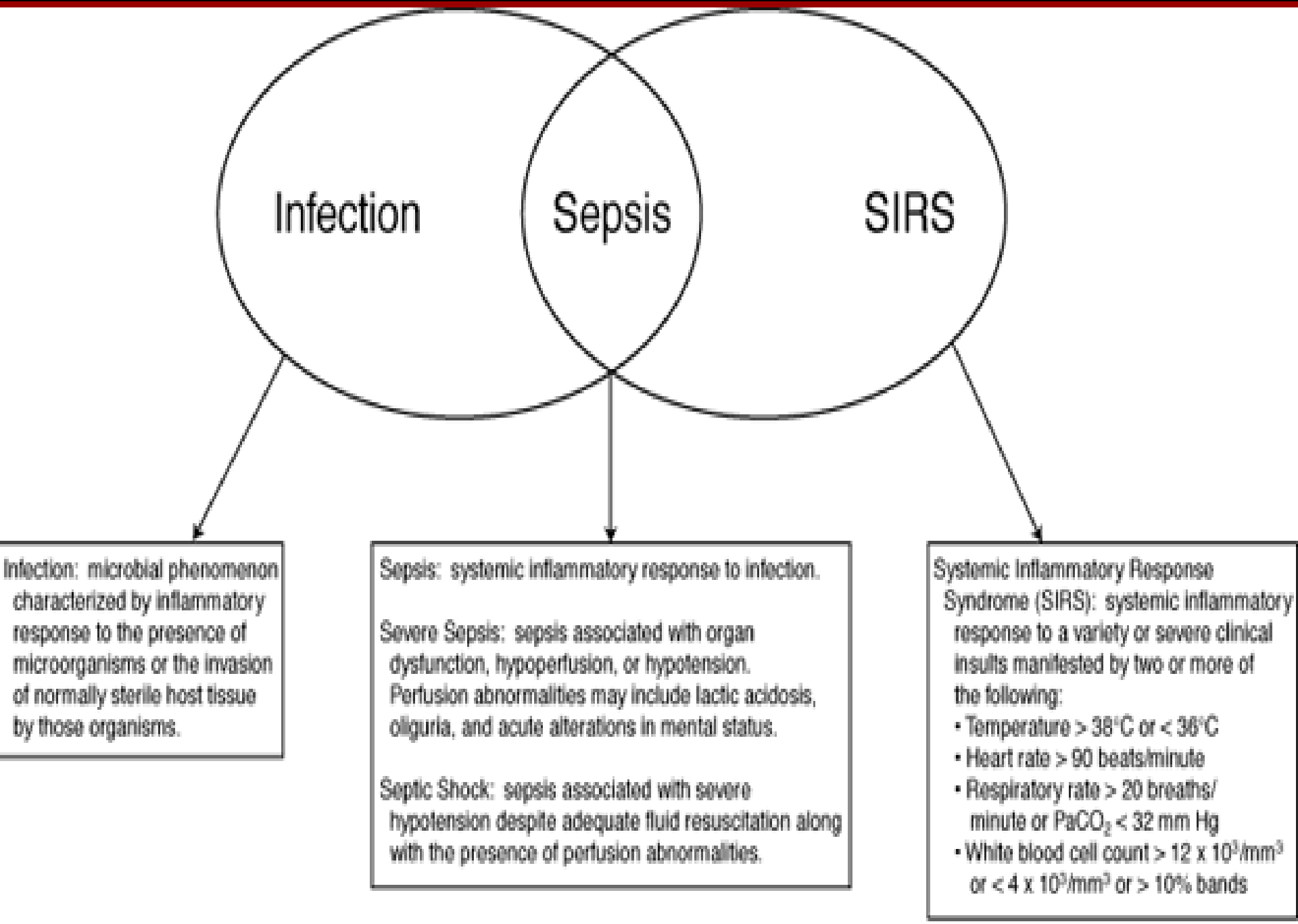
Refractory Septic Shock:

- Septic shock that requires higher doses of the ionotropes to keep the MAP>65mmHg:
  - Dopamine > 15µg/kg/min
  - Norepinephrine > 0.25µg/kg/min

  Epinephrine >0.25mg/min

Multiple Organ Failure/MODS:

- Presence of altered organ functions in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention
  - Primary: secondary to a well defined insult in which organ dysfunction occurs early and can be directly attributable to the insult itself (eg ARF from rhabdomyolysis)
  - Secondary: organ failure not in direct response to the insult itself but as a consequence of a host response to the insult (eg ARDS in pancreatitis)


Infection
Sepsis
SIRS
Infection: microbial phenomenon characterized by inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissue by those organisms.
Sepsis: systemic inflammatory response to infection.
Severe Sepsis: sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension. Perfusion abnormalities may include lactic acidosis, oliguria, and acute alterations in mental status.
Septic Shock: sepsis associated with severe hypotension despite adequate fluid resuscitation along with the presence of perfusion abnormalities.
Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): systemic inflammatory response to a variety or severe clinical insults manifested by two or more of the following:
• Temperature > 38°C or < 36°C
• Heart rate > 90 beats/minute
• Respiratory rate > 20 breaths/minute or $PaCO_2$ < 32 mm Hg
• White blood cell count > 12 x 10^3/mm^3 or < 4 x 10^3/mm^3 or > 10% bands

Early Treatment for SIRS/SEPSIS

- Address the Source of Infection
- **Start Antibiotics within 1 Hr / Maintain SaO2 > 96%**
- IV NS **1-1.5** liter bolus within 1 hour (20-30 ml/Kg)
- **CBC with Diff / Lactate STAT / Blood Cultures**
- INR/PTT/Fibrinogen / LDH / LFT's & Total bilirubin / BUN / Cr / Lytes **/ Glucose / Calcium**
- **CXR** & Suspected **Source Cultures**
- **If lactate >/= to 18 but < 36 repeat Q 6 hours until < 18. Consider continuation of fluid bolus 500 ml NS Q 30 min until lactate < 18 or BP responds with goals MAP > 60 or SBP > 90 with a maximum of 40-60 ml NS / Kg or complication by pulmonary edema onset. Should goals not be met or pulmonary edema ensues an Arterial line and Central line in addition to ICU transfer recommended.**

- **Transfer to ICU for goal directed therapy if no response to fluid boluses or severe sepsis is present**
- **Goal directed therapy requires an Arterial line & Central line within 2 hours of admission to guide further Tx Goals**

المعالجة:

تأمين أكسجة كافية للنسيج - الإقلال من الالتهاب الجهازي

تأمين دعم غذائي جيد

وأخيراً الوقاية خيراً من الوقوع في المتلازمة ومعالجتها

الإنذار Prognosis

بشكل عام إنذار المرضى المصابين بـ SIRS غير جيد وتعتمد البقيا على عدة عوامل:

- العمر: صغيري السن والمسنين لديهم سيئة
- شدة الأذية البدئية: كلما كان المرض البدئي شديد كان خطر الوفاة أكبر
- الصبيب القلبي: تترافق القدرة على زيادة الصبيب القلبي اثناء حالة فرط الاستقلاب مع بقيا أفضل
- الفشل العضوي النهائي: كلما ازداد فشل الأعضاء النهائي كان الإنذار اسوأ

- **المرضى المصابين بفشل (قصور) ثلاثة أعضاء أو أكثر عادةً لا يعيشون أبداً**

Multiple Organ Dysfunction Syndrome

MODS is the failure of the balance

Uncontrolled inflammatory response

(MODS) is dysfunction of two or more organs (initially uninvolved developing within a short period of time.

Primary MODS

immediate systemic response to injury or insult

<1 week in ICU, better prognosis

Secondary MODS

progressive decompensation from host response

>1week in ICU, worse prognosis

Causes

Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection .

- **MSOF is primarily due to infection.**
- **MSOF is the most common fatal expression of uncontrolled infection.**

a.الآلية الإمراضية

- متلازمة MODS هي اذية يتوسطها الالتهاب
- الانتان ليس ضرورياً لإحداث المتلازمة
- تلعب المعتدلات المنشطة Activated Neutrophils الجائلة في الدم دوراً هاماً في الأذية الالتهابية للعضو

MODS : ظهور الاضطرابات الوظيفية في أكثر من عضو حيوي عند المرضى المصابين بـ SIRS مع أو بدون انتان

يمكن أن تصاب عدة أعضاء جهازية. والأعضاء الاكثر عرضة للإصابة هي الرئتين، الكليتين، الجاهز القلبي الوعائي، الجهاز العصبي المركزي. يمكن أن يترقى الاضطراب الوظيفي المتعدد الأعضاء إلى قصور أعضاء متعدد

إن القصور الأكثر شيوعاً في هذه الحالة هو متلازمة الشدة التنفسية الحادة

(ARDS) Acute Respiratory Distress Syndromes

MODS
(Multiple Organ Dysfunction Syndrome)

- Sepsis with multiorgan hypoperfusion

  Two or more of the followings:
  - SBP < 90 mmHg
  - Acute mental status change
  - PaO_2 < 60 mmHg on RA (PaO_2/FiO_2 < 250)
  - Increased lactic acid/acidosis
  - Oliguria
  - DIC or Platelet < 80,000 /mm^3
  - Liver enzymes > 2 x normal

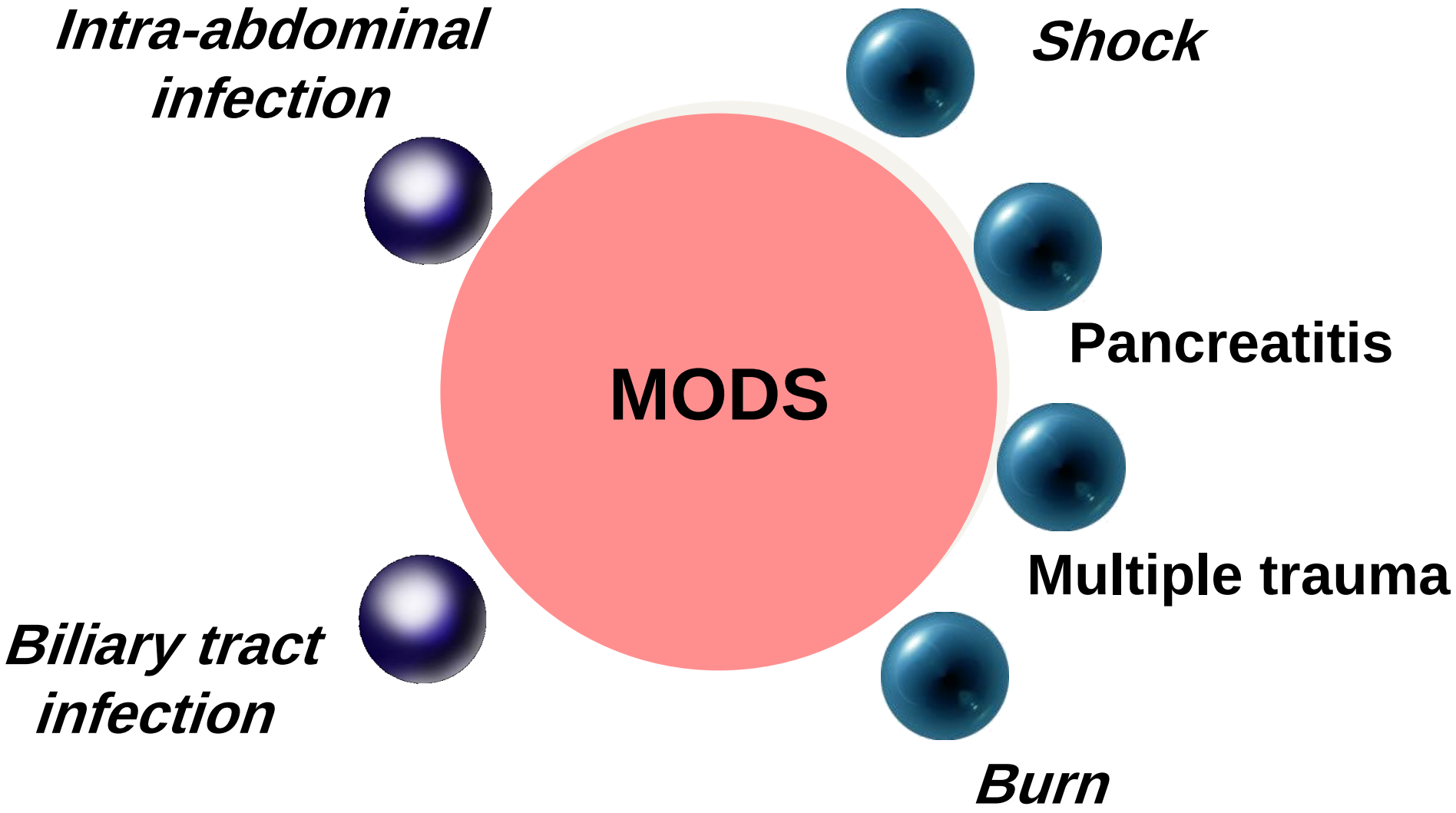
American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Crit Care Med. 1992;20:864-874.

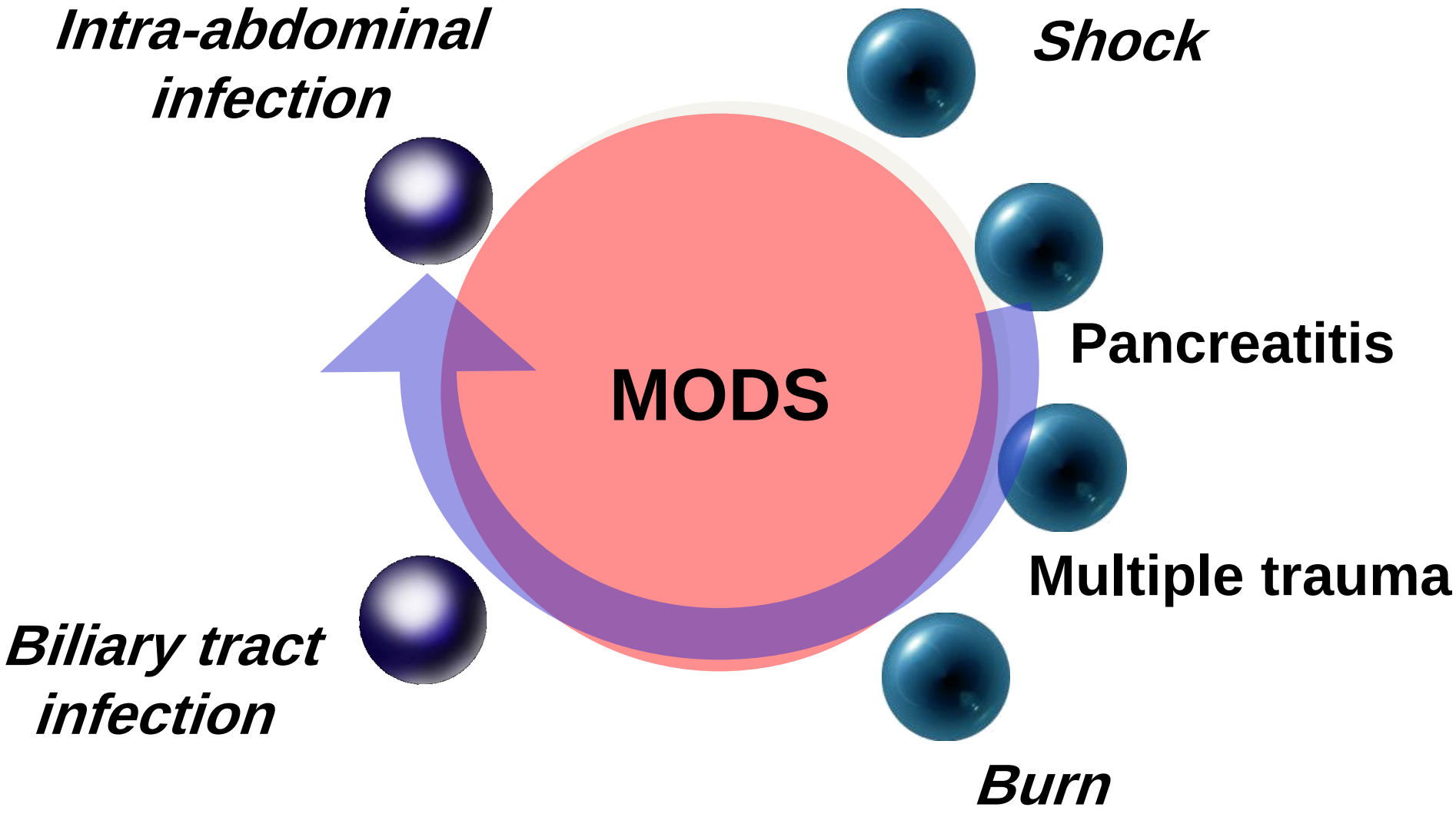
Organ Dysfunction

- Lungs
- Kidneys
- CVS
- CNS
- PNS
- Coagulation
- GI
- Liver
- Endocrine
- Skeletal Muscle

- Adult Respiratory Distress Syndrome
- Acute Tubular Necrosis
- Shock
- Metabolic encephalopathy
- Critical Illness Polyneuropathy
- Disseminated Intravascular Coagulopathy
- Gastroparesis and ileus
- Cholestasis
- Adrenal insufficiency
- Rhabdomyolysis

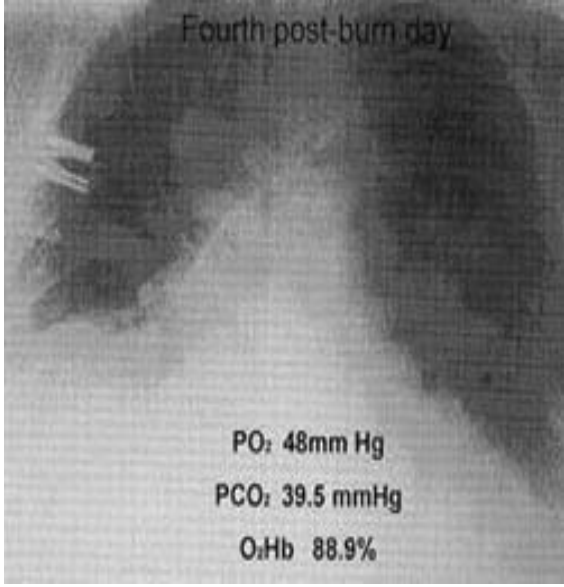
✓ Specific therapy exists


Intra-abdominal infection
Shock
MODS
Pancreatitis
Multiple trauma
Biliary tract infection
Burn
Infective diseases
Non-infective diseases


Intra-abdominal infection
Shock
MODS
Pancreatitis
Multiple trauma
Biliary tract infection
Burn
Infective diseases
Non-infective diseases

Case report

Left leg open trauma



Day 2:

Shortness of breath, Oliguria

Respiratory failure

Renal failure

Day 4:

T 39.5 ℃↑WBC (18×10⁹/L) ↑

R 35 /m, cyanosis, PaO_2<60mmHg

Urine <100ml/d

Creatinine ↑↑ BUN ↑↑

Day 6:

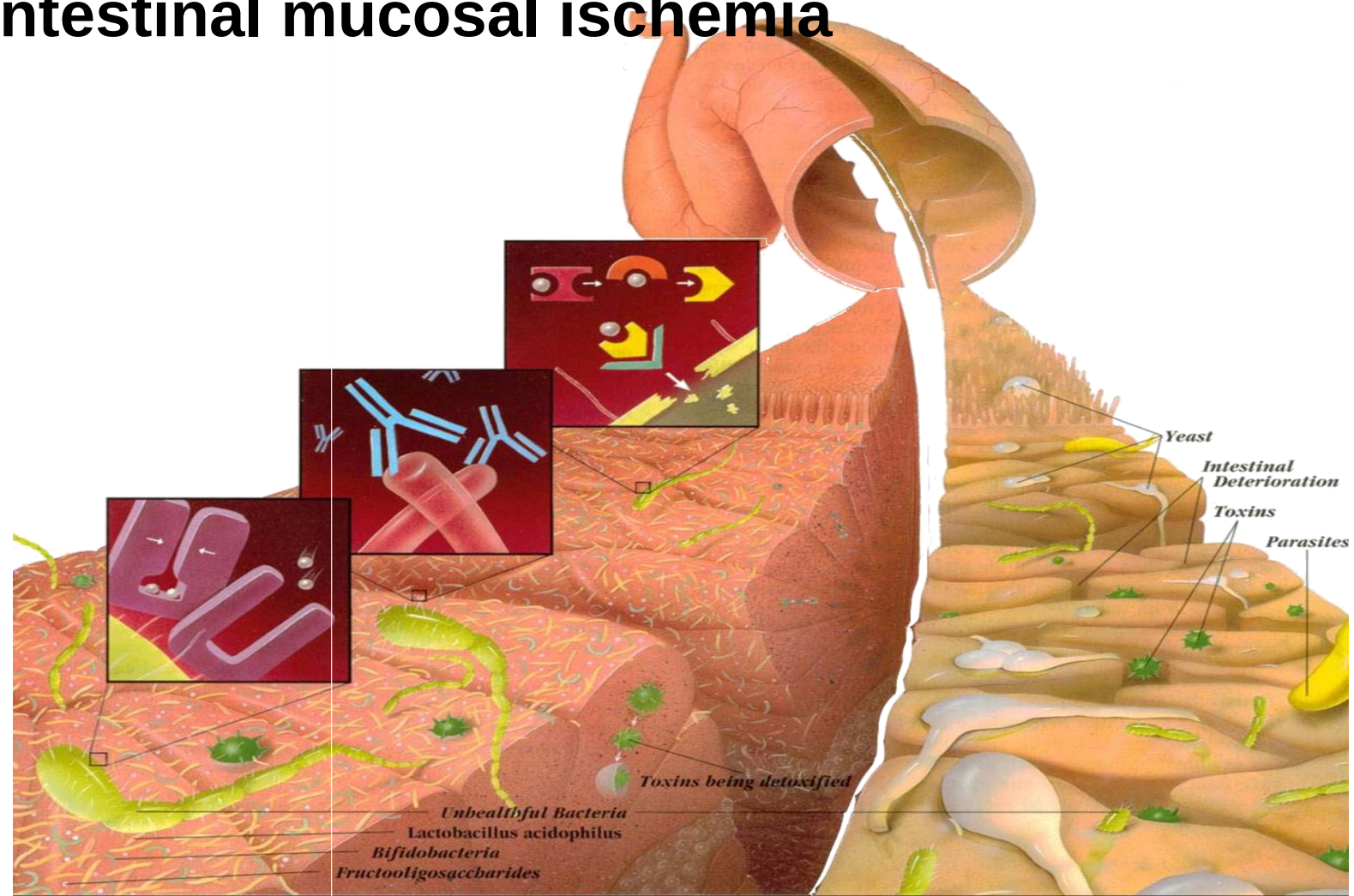
Death

Causes for the translocation

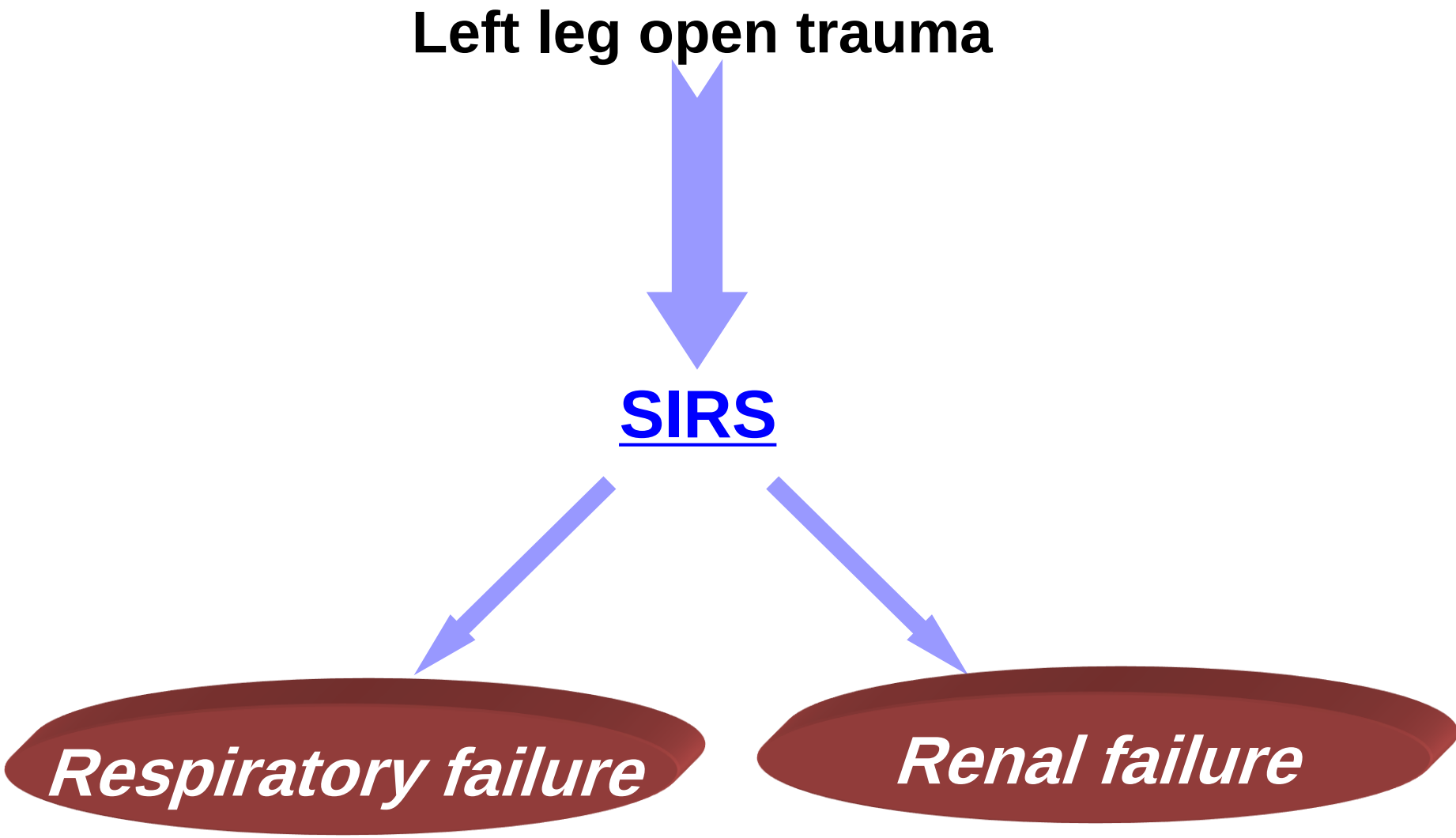
Intestinal flora imbalance

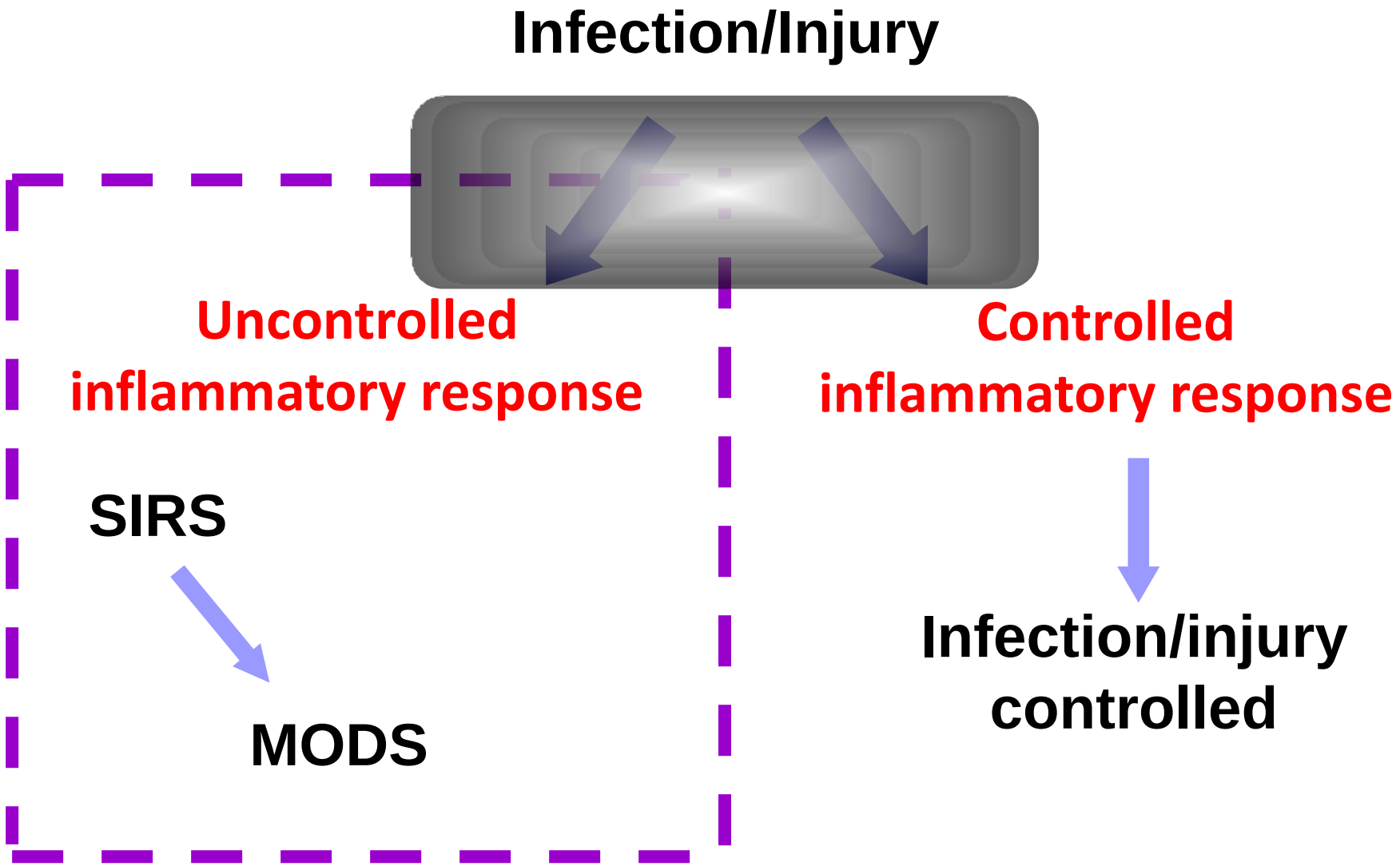
Immune dysfunction

Intestinal mucosal ischemia

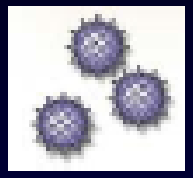


Case review


Left leg open trauma
SIRS
Respiratory failure
Renal failure


Infection/Injury
Uncontrolled
inflammatory response
SIRS
MODS
Controlled
inflammatory response
Infection/injury
controlled

From Infection to Septic Shock



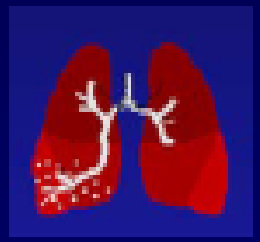
Organism

Systemic Inflammation or Inflammatory Response

Diffuse endothelial disruption and microcirculation defects

Global Tissue Hypoxia and Organ Dysfunction

Severe Sepsis

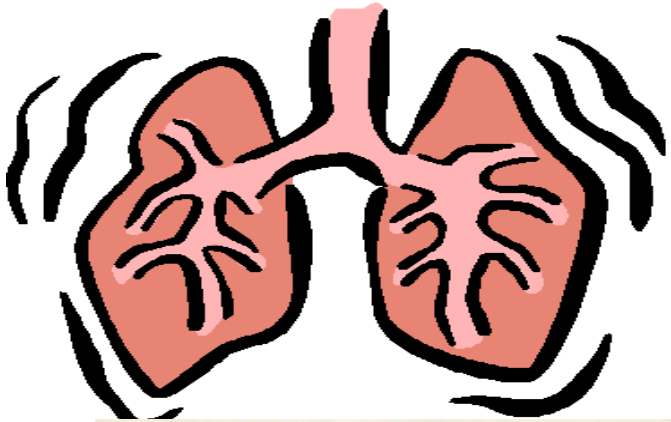


Multiple Organ Dysfunction and Refractory Hypotension

Septic Shock

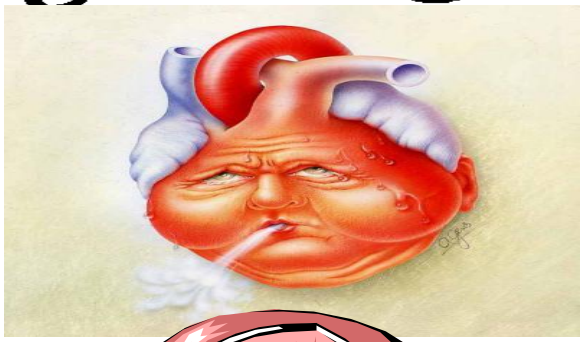
SIRS and MODS

Pathophysiology



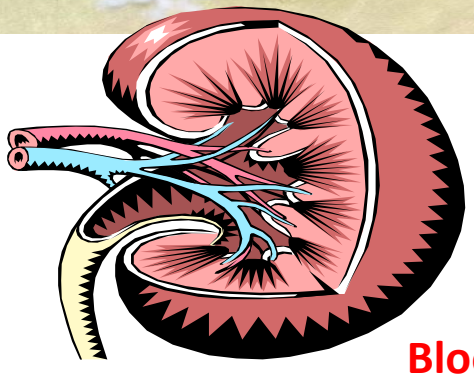
Respiratory system

- Alveolar edema
- Decrease in surfactant
- pulmonary hemorrhage Dyspnea
- End result: ARDS
- **death**



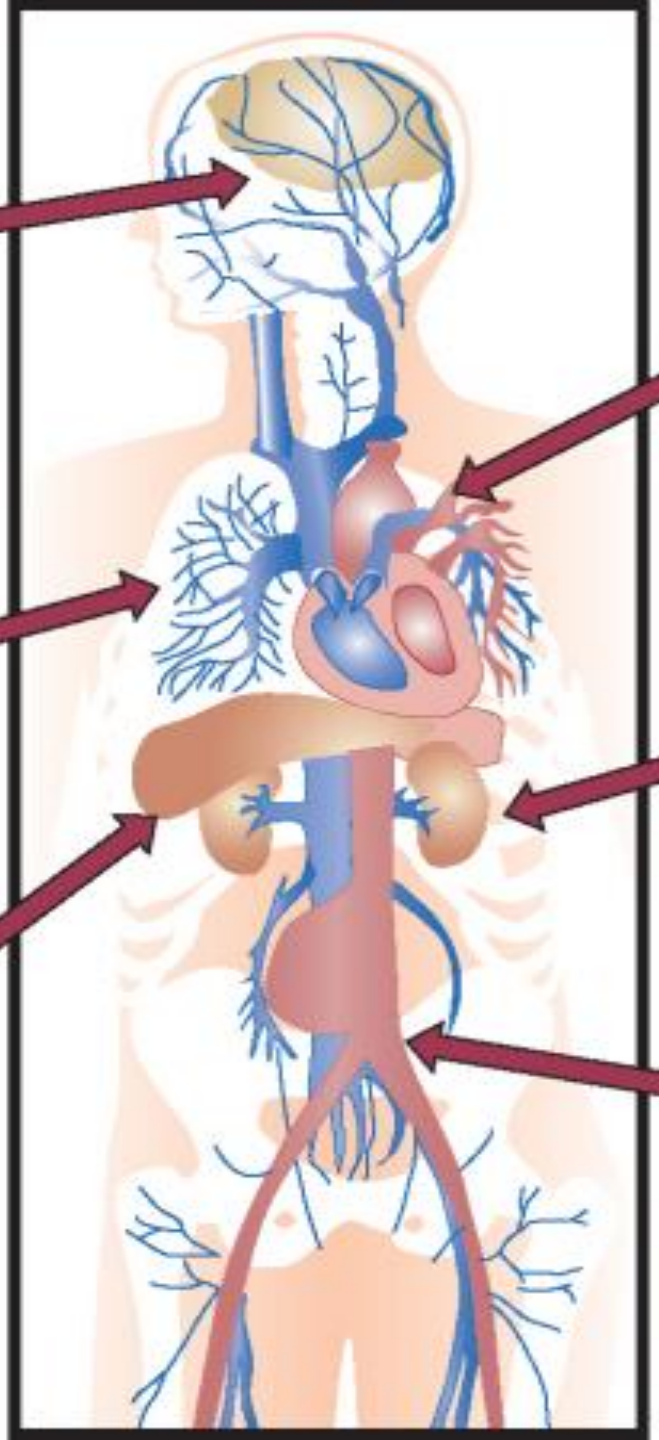
- **Cardiovascular system**
  - Myocardial depression and massive vasodilation

- **Renal system**
  - Acute renal failure
    - Hypoperfusion
    - Release of mediators
    - Activation of renin–angiotensin– aldosterone system
    - Nephrotoxic drugs, especially antibiotics



Blood

Thrombocytopenia
DIC
Hyponatremia
Anemia
Elevated or decreased WBC



CNS

Altered consciousness
Confusion
Psychosis

Respiratory

Tachypnea
Pa_{O_2} <70 mm Hg
Sa_{O_2} <90%
Pa_{O_2}/Fi_{O_2} ≤300

Hepatic

Jaundice
↑Enzymes
↓Albumin
↑PT

Cardiovascular

Tachycardia
Hypotension
Altered CVP
Altered PAOP

Renal

Oliguria
Anuria
↑Creatinine

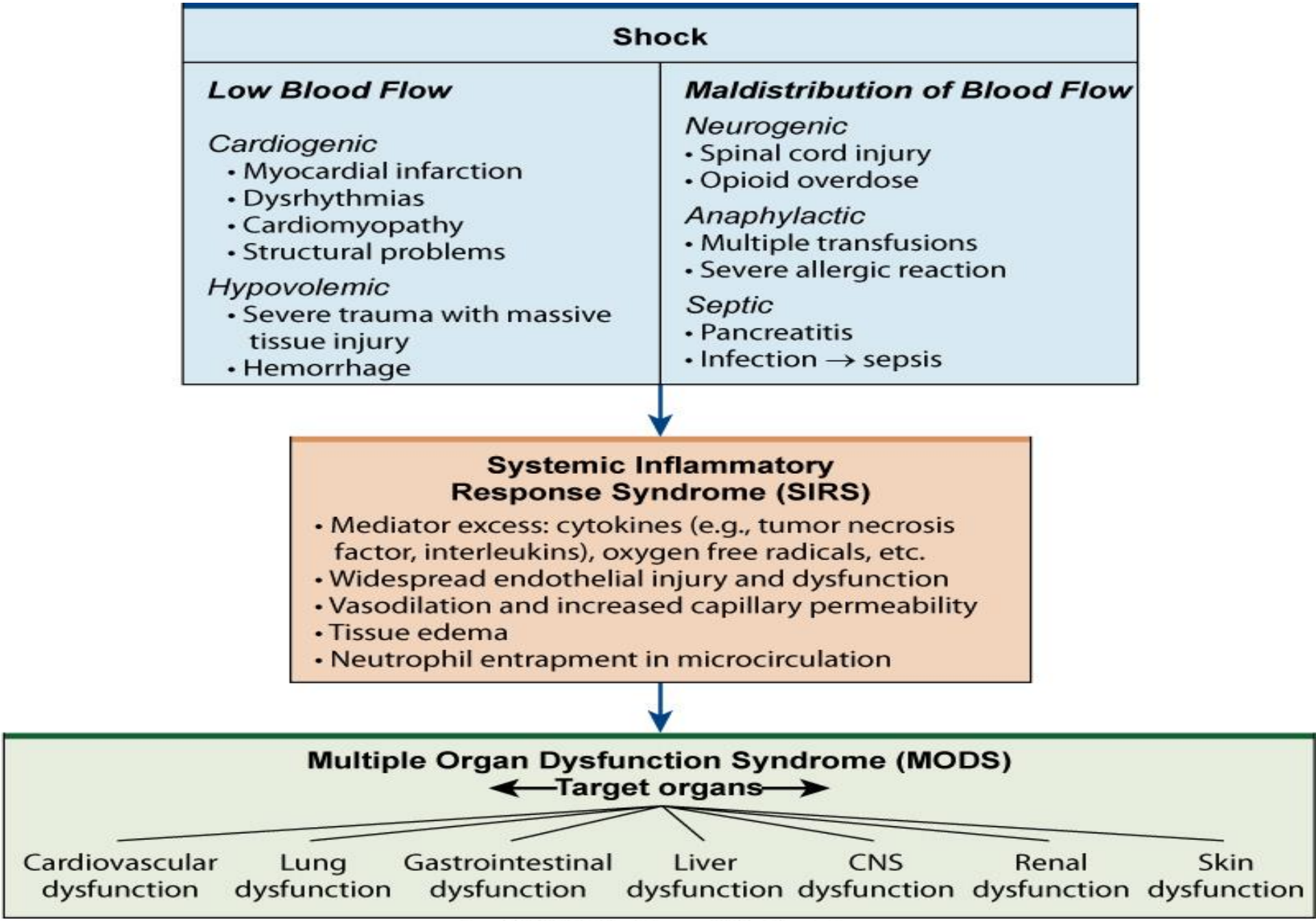
Coagulation

↓Platelets
↑PT/APTT
↓Protein C
↑D-dimer

MODS Progression

- **A Typical Sequence of Organ System Dysfunction…**
  - **Circulatory insufficiency**
    - tachycardia, hypotension, myocardial depression, CHF, arrhythmia
  - **CNS depression**
    - agitation, lethargy, coma
  - **Respiratory failure**
    - tachypnea, hypovent., hypoxia, hypercarbia, pulmonary edema, ALI/ARDS
  - **Renal insufficiency / failure**
    - fluid overload, uremia, electrolyte derangements
  - **Hematologic derangements**
    - anemia, hemolysis, thrombocytopenia, coagulopathy, DIC, consumptive-hemorrhagic complications
  - **Gut/Hepatic dysfunction**
    - ileus, cholestasis, bacterial translocation, gastritis, malnutrition, poor synthesis
  - **Endocrine dysfunction**
    - insulin resistance, hyperglycemia, adrenal insufficiency
  - **Immune system**
    - cellular and humoral immune suppression

Relationship Shock, Sirs & Mods

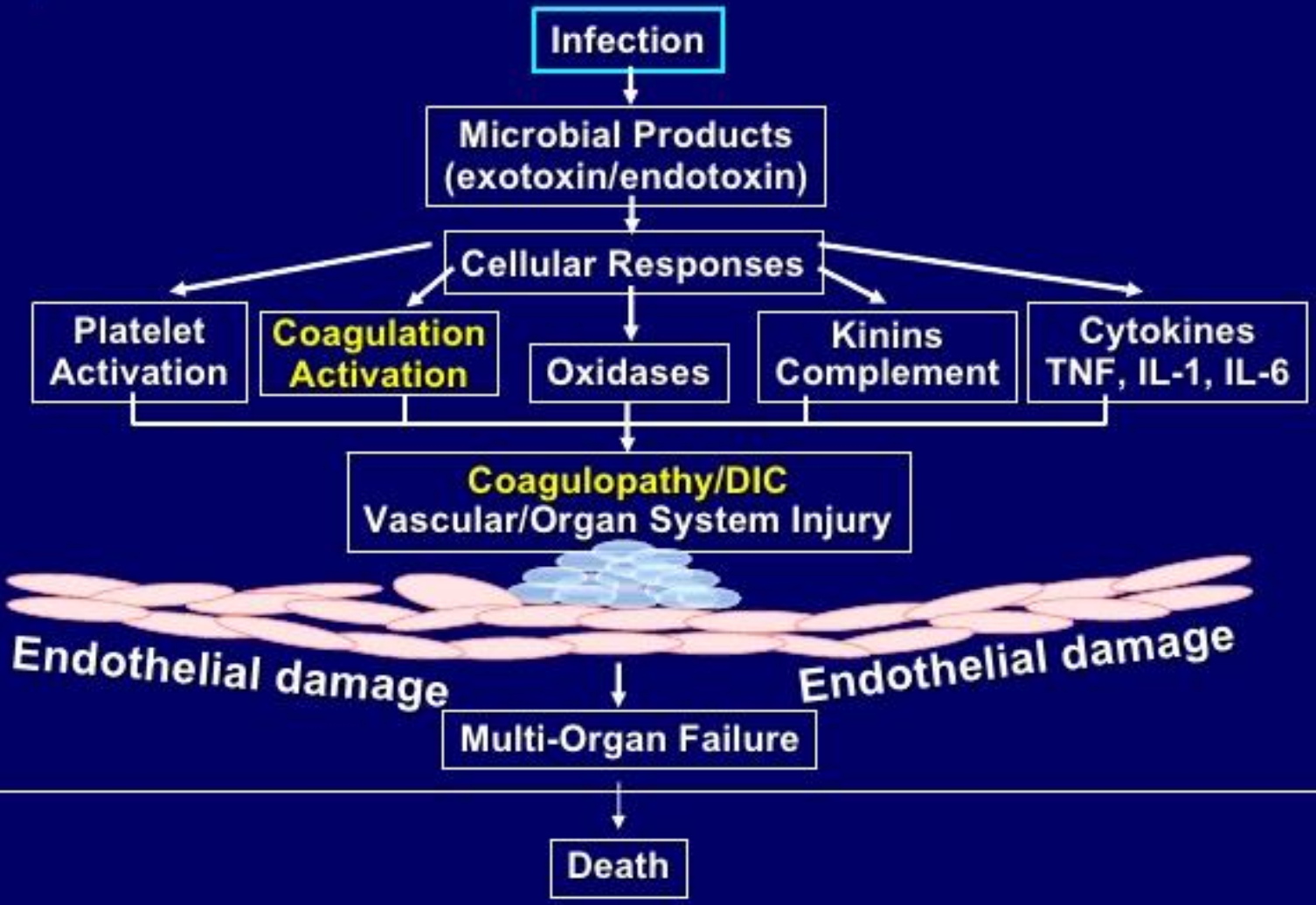


Copyright © 2007 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

جدول يبين الأعضاء التي تصاب بمتلازمة MODS مع المتلازمات السريرية المرافقة

العضو	المتلازمات السريرية
الرئتين	متلازمة الشدة التنفسية الحادة
الكليتين	النخر الانبوبي الحاد
الجهاز القلبي الوعائي	Hyper Dynamic Hypotension
الجهاز العصبي المركزي	اعتلال دماغي استقلابي
الجهاز العصبي المحيطي	اعتلال أعصاب عديد للمرض الحاد
جهاز التخثر	النخر المنتشر ضمن الأوعية DIC
جهاز الهضم	خزل معوي و Intestinal ileus
الكبد	التهاب كبد حاد لا انتاني
الغدة الكظرية	قصور كظر حاد
العضلات الهيكلية	انحلال العضلات المخططة Rhabdomyolysis

Pathogenesis of Severe Sepsis



Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)

- Treatment
  - Control initial inflammatory process
  - Restore intravascular volume
  - Aimed at providing oxygen and nutrition to support failing organs

a.الوفيات Mortality

- إن الوفيات من MODS تتعلق مباشرة بعدد الأعضاء الجهازية المصابة
- تزيد الوفيات عن ٨٠% عند فشل أربعة أعضاء حيوية أو أكثر

Mosby items and derived items © 2010, 2006 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

THANK YOU!