

سندرم پاسخ التهابی سیستمیک متعاقب جراحی و رویکردهای درمانی مؤثر بر آن

موسی جاودانی^{۱*}، ابوالفضل برزگر بفرولی^۲

مقاله مروری

مقدمه: جراحات متنوعی سبب ایجاد یک پاسخ التهابی در بدن میزبان می‌شوند. از جمله این جراحات می‌توان به استرس جراحی اشاره کرد. جراحی، استرسی را بر بدن اعمال می‌کند سندرم التهابی سیستمیک انعکاسی از درجه استرس جراحی است و به‌عنوان یک سیستم ارزیابی‌کننده شدت استرس پس از جراحی را نشان می‌دهد. کمپلکس منظمی از مولکول‌های پلی‌پپتیدی التهابی در بروز این پاسخ التهابی مشارکت می‌کنند که به‌عنوان سایتوکین شناخته می‌شوند. عدم کنترل موضعی در آزاد شدن این سایتوکین‌ها، سبب بروز التهاب سیستمیک می‌شود و به طور بالقوه عوارض ویرانگری را پی دارد.

در نگارش این مقاله مروری از مقالات نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Science Direct, Scopus, Pubmed Springer Science و Google scholar استفاده شدند. مجموعه مقالات بررسی شده شامل ۹۲ مقاله بود که تحقیقات کیفی و کمی مربوط به ۴۰ سال (از سال ۱۹۷۹ تا سال ۲۰۱۹) را به زبان انگلیسی دربرداشت. این مقاله مروری بر پایه ۹۲ مقاله مذکور و با استفاده از کلمات کلیدی استرس جراحی، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی، سایتوکین‌های ضدالتهابی نگارش شده است. مطالعات انجام گرفته روی انسان و مدل‌های حیوانی، پیشنهاد می‌کنند که هر دو نوع سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی و ضدالتهابی متعاقب تحریکات اولیه متنوع شامل آزاد شدن اندوتوکسین، فعال شدن سیستم کمپلمان، آسیب ایسکمی - پرفیوژن و طرق دیگر آزاد می‌شوند.

نتیجه‌گیری: سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی و ضدالتهابی، حاصل برهم‌کنش پیچیده غیر قابل پیش‌بینی آثار سیستم ایمنی بر بدن و حتی اثرات چندگانه در اندام‌های بدن است. راهبردهای نوین درمانی جاذب سایتوکین‌ها، راهکاری قوی در تقویت و بهبود خروجی مناسب، متعاقب سندرم پاسخ التهابی سیستمیک هستند.

واژه‌های کلیدی: استرس جراحی، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی، سایتوکین‌های ضدالتهابی

ارجاع: جاودانی موسی، برزگر بفرولی ابوالفضل. جراحی؛ سندرم پاسخ التهابی سیستمیک و رویکردهای درمانی مؤثر بر آن. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۵): ۳۴-۲۶۱۴.

۱- دانشیار، گروه علوم درمانگاهی، بخش جراحی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

۲- دانشجوی دکترای عمومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۳۸۳۲۳۲۴۴۲۷، پست الکترونیکی: Javdani59@gmail.com، صندوق پستی: ۸۹۶۳۱ ۱۳۳۶۳

می‌شوند. عدم کنترل موضعی در آزاد شدن این سایتوکین‌ها، سبب بروز التهاب سیستمیک می‌شود و به‌طور بالقوه عوارض ویرانگری همانند سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، سندرم اختلال در چندین ارگان، شوک و مرگ را پی دارد.

استرس جراحی و سندرم پاسخ التهابی سیستمیک

از نشانگرهای استرس جراحی می‌توان به نوع رویکرد جراحی، مدت زمان جراحی و میزان خون از دست رفته بیمار در حین جراحی اشاره کرد که با بروز عوامل مخرب پس از جراحی ارتباط تنگاتنگی دارند (۶،۷). در بیمارانی که تحت جراحی بزرگ شکمی برای درمان درگیری‌های بدخیم گوارشی قرار گرفته‌اند، تولید IL-1ra و IL-10 به گونه‌ای معنی‌دارتر از شرایط ایجاد سپسیس پس از جراحی بیشتر می‌شود (۸). درد حاد ایجاد شده ناشی از تروما، جراحی یا برخی از فرآیندهای تشخیصی همانند آسیب‌کردن مغز استخوان سبب تحریک گیرنده‌های درد و افزایش آزاد شدن کاتکول آمین‌ها و دیگر هورمون‌ها می‌شود (۹). از طرفی درد ناشی از التهاب، دردی مزمن و طبیعی است که با آسیب بافت و آزاد شدن واسطه‌های التهابی، از بافت آسیب‌دیده، همراه است (۱۰). بیان پایین HLA-DR مونوسیتی با افزایش احتمال رخداد سندرم پاسخ التهابی سیستمیک و سپسیس به‌دنبال جراحی قلبی-صدری اطفال در ارتباط است (۱۱). در مدل موش‌های سوری مبتلا به سپسیس به‌دنبال سوراخ کردن سکوم لیگاتور شده، هم سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و هم التهابی به طرز محسوسی در موش‌هایی که طی ۲۴ ساعت تلف می‌شدند، بالا رفت (۱۲). به هر حال کنش و واکنش بین مسیرهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی می‌تواند منجر به ایجاد سپسیس بیانجامد. عنوان شده که سندرم التهابی سیستمیک انعکاسی از درجه استرس جراحی است و به‌عنوان یک سیستم ارزیابی کننده، شدت استرس پس از جراحی را نشان می‌دهد (۱۳). پاسخ به استرس جراحی به‌واسطه برهم‌کنش‌های پیچیده بین سیستم‌های اندوکرینی، ایمنی و هموپوئیتیک تعیین می‌شود (۱۴). آسیب بافتی، هیپوولمی و درد بازتابی عصبی-هورمونی را منجر می‌شوند. این اتفاق به‌واسطه ترشح کورتیکوتروپین، اندورفین‌ها،

جراحی بزرگ به هر نوع مداخله‌ای که در محیط بیمارستانی انجام شود و به برش، شکافتن، دست‌کاری کردن، بخیه بافتی، بی‌حسی موضعی، بی‌هوشی عمومی یا فراهم‌آوردن آرام‌بخشی برای کنترل درد نیاز داشته باشد، اطلاق می‌شود (۱). از هر گونه آسیبی که به‌وسیله یا ناشی از جراحی اساسی ایجاد شود، تحت‌عنوان ترومای جراحی یاد می‌شود. گستره آسیب ناشی از جراحی به نوع و مدت زمان عمل جراحی و بی‌هوشی، وجود بای‌پس قلبی-ریوی و فاکتورهای مرتبط با بیمار از جمله سن، جنس، وضعیت سلامت بیمار قبل از عمل جراحی، پروفایل درمانی و درد پس از جراحی بستگی دارد. پاسخ به استرس جراحی را می‌توان پاسخ بدن میزبان به عامل استرس‌زا (که ممکن است شامل یک آسیب جدی، خون‌ریزی، عفونت و یا سوختگی باشد) بیان کرد. این پاسخ، واکنشی فیزیولوژیک است که در طب بسیار با اهمیت است. یکی از مراحل اساسی پاسخ به استرس جراحی از برهم‌کنش میان آسیب، التهاب، عفونت و اختلال در اندام ناشی می‌شود (۲). در پاسخ به آسیب، سلول‌های ایمنی فعال شده و سلول‌های ایمنی با منشأ خونی در ناحیه آسیب وارد عمل می‌شوند (۳). هم‌چنین سلول‌های ایمنی آغازگر حساسیت‌گیرنده‌های درد محیطی هستند (۳). التهاب به وسیله ویژگی‌های پنج‌گانه خویشت یعنی تورم، قرمزی، گرما، درد و نقص در عملکرد اندام شناخته می‌شود. هنگام عدم کنترل پاسخ التهابی، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک بروز می‌کند. سندرم پاسخ التهابی سیستمیک را رویدادی نامطلوب پس از جراحی می‌دانند که این سندرم با تأخیر در سرکوب ایمنی همراه است (۴). همانند استرس خفیف، سرکوب ایمنی خفیف نیز عموماً مضر نیست، اما پیشرفت و گسترش آن سبب بروز عفونت ثانویه می‌شود که سرانجام اختلال در چندین ارگان و حتی مرگ را پی دارد (۵). با وجود این، هنوز فرایند اختلال در چندین ارگان به‌عنوان بزرگ‌ترین عامل مخرب در ترومای تأخیری در بحث میزان شیوع و میزان مرگ و میر تلقی می‌شود (۵). در این بین، کمپلکس منظمی از مولکول‌های پلی‌پپتیدی التهابی در بروز این پاسخ التهابی مشارکت می‌کنند که به‌عنوان سایتوکین شناخته

هورمون‌های رشد، وازوپرسین و پرولاکتین تنظیم می‌شوند (۱۵). فعال شدن سیستم سمپاتیک سطح پلاسمایی کاتکول‌آمین‌ها را بالا می‌برد و این در حالی است که افزایش کورتیزول و سطح آلدسترون به دنبال فعال شدن سیستم رنین‌آنژیوتنسیین ایجاد می‌شود (۱۶، ۱۷). ماحصل این فرایندها عبارت است از: رویداد کاتابولیسمی، مقاومت انسولینی، افزایش میزان متابولیسم و باز جذب آب و سدیم (۱۷، ۱۸). شدت پاسخ وابسته به شدت آسیب بوده، فلذا تکنیک‌های جراحی و داروهای بی‌هوشی مختلف می‌تواند این پاسخ‌ها را متأثر کند. به نظر می‌رسد کنترل درد نقشی مهم در کاستن این پاسخ‌ها دارد (۱۹، ۲۰). مشخص شده که پاسخ استرسی پس از جراحی وابسته به ایجاد پیام عصبی در جراحی و البته آزاد شدن سایتوکاین‌ها حین و پس از جراحی است (۱۵، ۱۷). مولکول‌های دیگری همچون p55، p75 و فسفولیپاز A2 شاخص‌های درجه استرس جراحی معرفی شده‌اند (۲۱). پس از جراحی به دنبال افزایشی تنظیم شده در دمای میانی بدن، تب نیز روی می‌دهد (۲۲). بروز بالینی این سندرم شامل بهم‌ریختگی در دمای بدن، تعداد تنفس و ضربان قلب و شمارش گلبول‌های سفید است. رخداد هم‌زمان این سندرم با عفونت را سپسیس نامیده و سپسیس شدید را عامل ازکارافتادگی ارگان‌ها، کاستی در پرفیوژن و افت فشار خون ذکر کرده‌اند، در حالی که شوک سپتیک در عین احیای مایعات بدن منجر به افت فشار خون ناشی از سپسیس و کاهش پرفیوژن می‌شود. اگر چه بروز این سندرم پس از جراحی متغیر است، اما به کرات این اتفاق ناخوشایند گزارش می‌شود. به‌عنوان مثال Pittet و همکارانش رخداد سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، سپسیس و سپسیس شدید را پس از جراحی در بیمارانی که در آی‌سی‌یو بودند، به ترتیب ۹۳٪، ۴۹٪ و ۱۶٪ گزارش کردند (۲۳) سندرم پاسخ التهابی سیستمیک دارای ارتباط مستقیم با مرگ و میر و ازکار افتادن ارگان‌های بدن دارد. استرس جراحی ممکن است در نتیجه عدم خون‌بندی صحیح بروز کند و به‌عنوان عاملی در جهت افزایش عوارض متنوع ویرانگر بعد از جراحی مطرح است؛ بنابراین مقوله

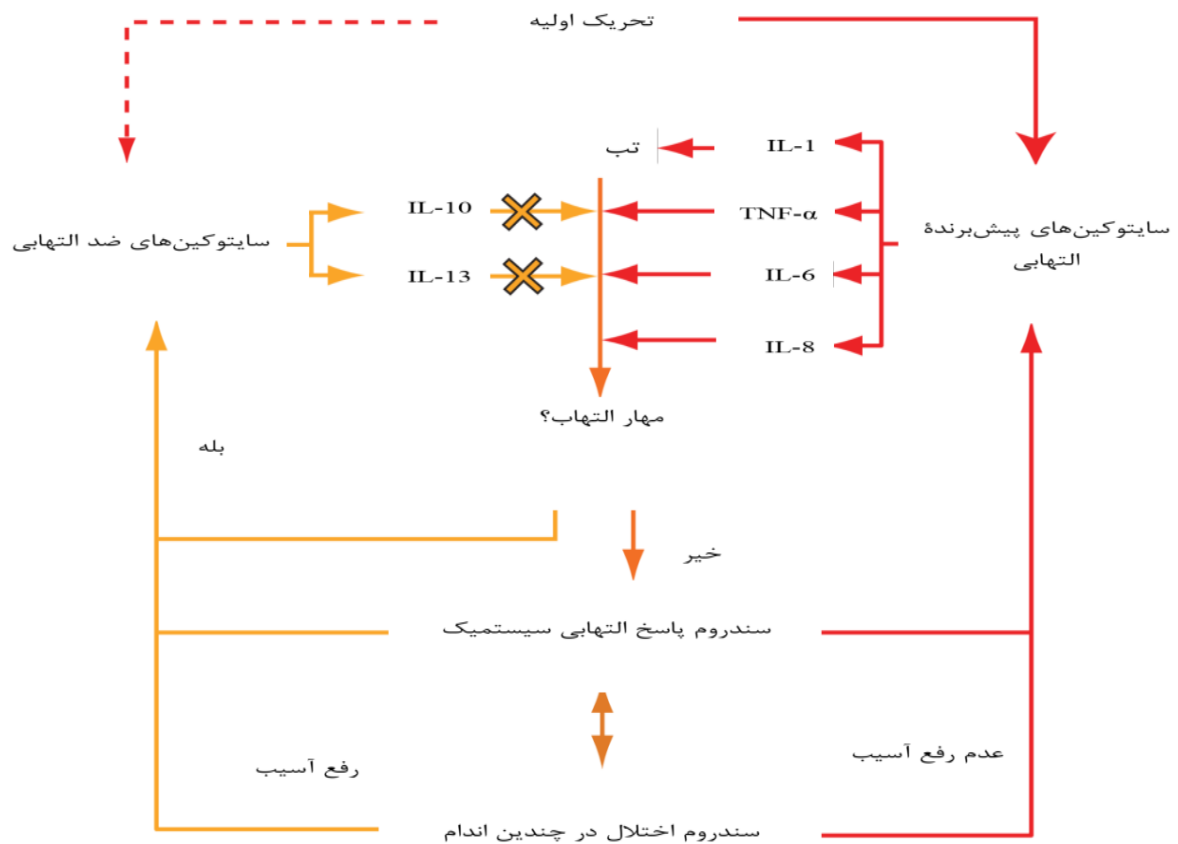
استرس جراحی یک مسأله مهم در مدیریت پس از جراحی است (شکل ۱) (۲۴). با این حال، پاسخ‌های فیزیولوژیک متنوع پیشنهاد می‌کنند که این فاکتورها در پیش‌بینی بروز عوارض پس از جراحی ناکافی هستند. گزارش شده که تغییرات پاسخ سیستم نورواندوکرین همانند تغییر در میزان کورتیزول و کاتکول‌آمین‌ها یا پاسخ‌های ایمنی همانند سایتوکین‌ها، منعکس‌کننده میزان استرس جراحی هستند (۲۶، ۲۵). توسعه نشان‌گرهای مفید بالینی برای جلوگیری و ردیابی زود هنگام و سریع عوارض ناشی از التهاب لازم هستند و اهداف بسیار مهمی در مدیریت پس از جراحی تلقی می‌شوند. سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، یک پاسخ التهابی سیستمیک غیر اختصاصی است که به وسیله اختلال در بیش از دو مورد از چهار معیار زیر مشخص می‌شود: ۱- دما؛ ۲- ضربان قلب؛ ۳- تعداد تنفس در دقیقه و ۴- تعداد گلبول‌های سفید خون. گزارش گردیده که سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، یک مرحله مقدماتی در پیشبرد مراحل اختلالات پاتولوژیک همانند سپسیس، سندرم اختلال در چندین ارگان و نارسایی چند ارگان است (۲۷). پاتولوژی مذکور به‌وسیله افزایش سایتوکین‌ها در خون ایجاد می‌شود که شامل فعال شدن شبکه سایتوکین‌ها در پاسخ به استرس اولیه در بدن است. در برخی از پاسخ‌های بدن، سایتوکین‌ها متناوباً به‌عنوان شاخصی برای تعیین میزان استرس جراحی، ارزیابی می‌شوند. به‌ویژه گزارش شده که سطح سرمی اینترلوکین-۶ شاخص حساسی از پاسخ پاتولوژیک است که منعکس‌کننده میزان استرس جراحی نیز هست (۲۸). بیماران مبتلا به سپسیس، ترومای شدید، متعاقب بای‌پس سیستم قلبی-عروقی یا بیمارانی که تحت عمل جراحی بزرگ قرار می‌گیرند، فاز حاد پاسخ التهابی را بروز می‌دهند که به وسیله علائم بالینی شامل تب، خواب‌آلودگی و بی‌اشتهایی مشخص می‌شود. سنتر پروتئین‌های فاز حاد کبدی، فعال شدن سیستم کمپلمان، افزایش تعداد گلبول‌های سفید خون، کاهش لنفوسیت‌ها در خون محیطی و بروز اختلالاتی در متابولیسم، مشخصات بیوشیمیایی این التهاب هستند. هنگام عدم کنترل پاسخ التهابی، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک بروز می‌کند.

پروکلسی تونین نقش دارد (۳۶، ۳۵). پیش از این نیز عنوان شد که افزایش غلظت IL-1 با بد شدن پیش‌آگهی تروماهای بزرگ و جراحی همبستگی دارد (۳۷). جالب توجه است که IL-6 به واسطه تولید پروستاگلاندین E2 و کاهش IL-10 در پاسخ ضدالتهابی در بیماران مبتلا به تروما نقش دارد (۳۸).

آثار بالقوه آزاد شدن سایتوکین‌ها

سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی و سایتوکین‌های ضدالتهابی به واسطه یک تحریک اولیه آزاد می‌شوند و در فرآیند التهاب مشارکت می‌کنند (شکل ۲). سایتوکین‌های ضدالتهابی در جهت لوکالیزه کردن و جلوگیری از بروز التهاب بیش از حد فعالیت می‌کنند که عدم کنترل این التهاب موضعی منجر به ایجاد التهاب سیستمیک و عوارض مخرب ناشی از آن شامل سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، سندرم اختلال در چندین ارگان، شوک و مرگ می‌شود.

نقش سلول‌های ایمنی در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک سلول‌های ایمنی ذاتی (همچون مونوسیت‌ها و ماکروفاژها) در بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شروع‌کننده پاسخ التهابی اولیه هستند (۳۱). در مطالعات انسانی تغییر در بیان آنتی‌ژن HLA-DR لوکسیتی مونوسیت‌ها دیده شده است. افزایش بیان HLA-DR بر روی مونوسیت‌ها در بیماران مسن تحت جراحی‌های بزرگ ناحیه شکم دیده شده است (۳۲، ۳۳). سندرم پاسخ التهابی سیستمیک از طریق باندشدن گیرنده‌های تول-لایک (TLRs) به لیگاندهایشان شروع می‌شود (۳۳). در مراحل اولیه فرایند التهابی، مقادیر زیاد IL-1 و TNF- α به‌طور سیستمیک آزاد شده و در آزاد شدن هورمون‌های استرسی نظیر آدرنالین و نورآدرنالین، رخداد تب (۳۴) و آزاد شدن IL-1 نقش دارند. اینترلوکین-۶ در تولید پروتئین‌های فاز حاد از جمله پروتئین واکنش‌گر C (CRP) و



شکل ۲: تعادل بین سایتوکین‌های پیش‌برنده التهاب و سایتوکین‌های ضدالتهابی (۳۹)

پروتئین‌های سیستم کمپلمان ممکن است به‌عنوان بیومارکرهای وابسته برای تشخیص زود هنگام و اهداف درمانی آینده استفاده شوند (۴۲).

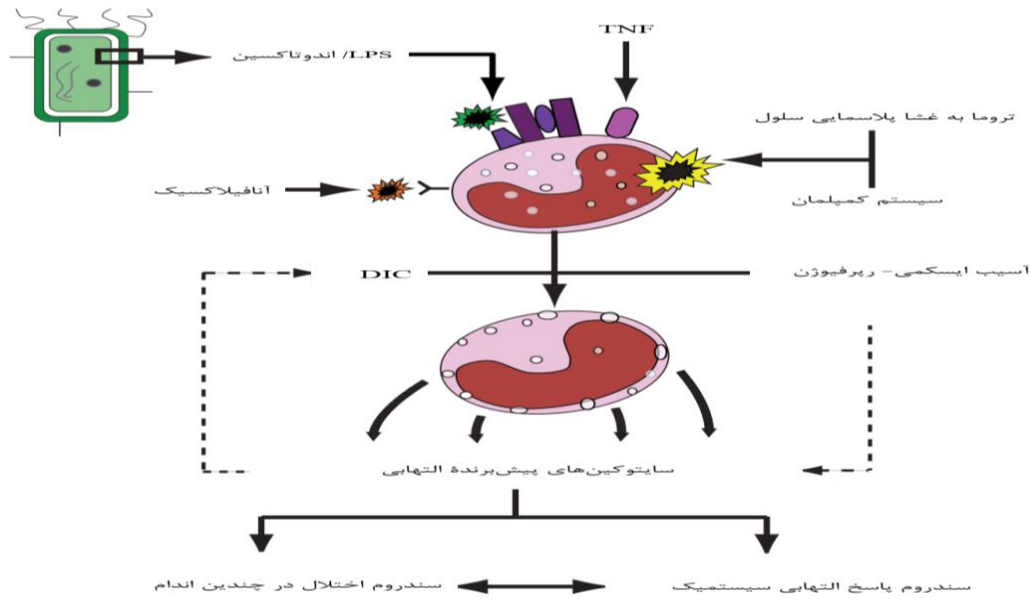
۳- آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن؛ گزارش شده که سطوح پلاسمایی $TNF-\alpha$ در رت‌ها پس از گذشت ۳ ساعت از ایسکمی اندام حرکتی خلفی دو طرفه نسبت به یک ساعت پس از رپرفیوژن، بیشتر افزایش می‌یابد. همچنین سطوح اینترلوکین ۶ متعاقب رپرفیوژن به طور فزاینده‌ای افزایش می‌یابد. در مطالعاتی که روی بیماران تحت جراحی بازسازی شریان تحت مغابنی انجام گرفت، نشان داده شد که سطح سرمی $TNF-\alpha$ و نفوذپذیری مخاط روده بیشتر از حالت ایسکمی اندام حرکتی خلفی است. علاوه بر این، نشان داده شد که میزان نفوذپذیری روده به دوره زمانی کلمپ شریان بستگی دارد (۴۳). این مطالعات بیان می‌کنند که آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن به‌عنوان یک مسبب بالقوه برای سندرم پاسخ التهابی سیستمیک مطرح است.

۴- استرس اکسیداتیو؛ سنجش گروه‌های سولفیدریل (تیول) پلاسمایی (به‌عنوان مثال گلوتاتیون (GSH)) و آلفاتوکوفرول در ۲۶ بیمار ترومایی در آی‌سی‌یو نشان داد که وضعیت اکسایش-کاهش به طور فزاینده‌ای بدتر شده است (۴۴) که همراه افزایش معنادار در اکسیداسیون گلوتاتیون پلازما (به‌علت بدتر شدن وضعیت اکسایش-کاهش) بود و نمره‌دهی (اسکور بندی) سندرم اختلال در چندین ارگان در روز دهم پس از آسیب بالاتر می‌رود. علاوه بر این، کاهش مقادیر کلی گلوتاتیون پلازما در برخی از این بیماران مشاهده شد که بیان‌گر کلاپس سیستم آنتی‌اکسیدانی وابسته به گلوتاتیون است. بنابر اطلاعات مذکور، می‌توان نقش احتمالی استرس اکسیداتیو در پیشرفت سندرم پاسخ التهابی سیستمیک را در نظر گرفت.

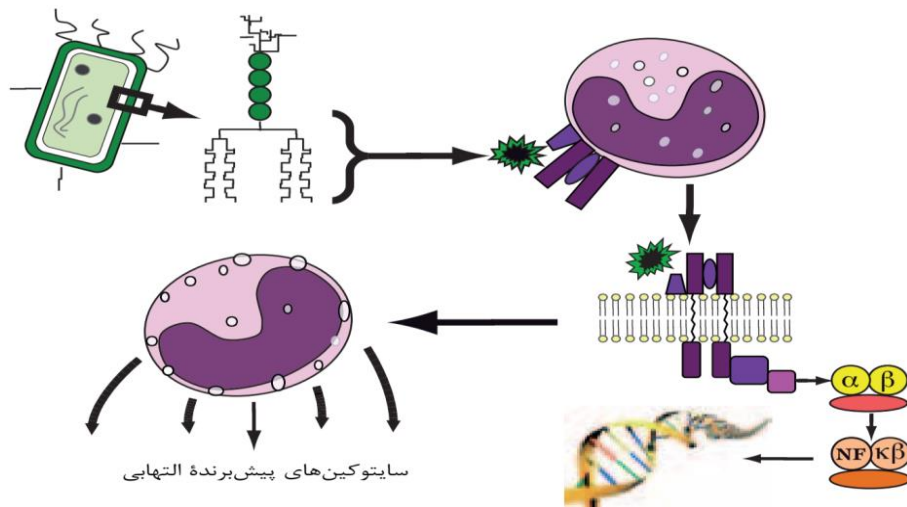
عوامل آغازگر سندرم پاسخ التهابی سیستمیک در شکل ۳ به تصویر کشیده شده‌اند که شامل موارد ذیل هستند:

۱- اندوتاکسین/ لیپوپولی ساکارید (LPS) که قطعه‌ای از پروتئین دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی است (شکل ۴). LPS، یکی از عوامل اولیه در تحریک و توسعه سندرم پاسخ التهابی سیستمیک است. بر خلاف آن، $TNF-\alpha$ و اینترلوکین ۸ به طول مدت زمان بای‌پس، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک و سندرم اختلال در چندین ارگان مرتبط هستند.

۲- سیستم کمپلمان؛ بخشی از سیستم ایمنی که توانایی آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های بیگانه‌خوار را در پاک‌سازی میکروارگانیسم‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده تقویت می‌کند، به غشای سلولی عامل پاتوژن حمله‌ور می‌شود و فرآیند التهابی را تشویق می‌کند، سیستم کمپلمان نام دارد (۴۰). سیستم کمپلمان، خانواده‌ای از پروتئین‌های پلازما است که به سیستم ایمنی ذاتی مرتبط هستند. هنگامی که این سیستم فعال شود، توانایی از بین بردن بسیاری از پروتئین‌ها (با سوراخ کردن پوشش آن‌ها) و فعال کردن سایتوکین‌ها را دارد. پروتئین‌های C_3a و C_3d سیستم کمپلمان در سپسیس افزایش می‌یابند (۴۱) که با PAI-1 (مهارکننده فعال‌کننده پلازمینوژن ۱) ارتباط مستقیم و با AT-3 (آنتی ترومبین ۳) ارتباط معکوس دارند. با این‌حال، سطوح C_3a و C_3d با سطوح $TNF-\alpha$ و اینترلوکین ۶ که متعاقب درمان سپسیس کاهش می‌یابند، هیچ ارتباطی ندارند. نشان داده شده که سطوح پروتئین‌های سیستم کمپلمان کلاسیک و آلترناتیو در نسبت‌های مختلف در سپتیک در مقایسه با بیماران غیر عفونی مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک افزایش می‌یابند؛ بنابراین میزان این پروتئین‌ها حداقل ۳ روز قبل از ظهور علائم بالینی سندرم پاسخ التهابی سیستمیک افزایش یافته و قابل شناسایی هستند. بسیاری از



شکل ۳: آغازگران سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (۳۹)



شکل ۴: مکانیسم پاتوژنز LPS (۳۹)

مسیرهای معمول التهابی آغاز شده و به فرم فرایندی سه مرحله‌ای تعریف شده است (۴۵)؛ در مرحله نخست به دنبال ایجاد جراحی، آماس موضعی به واسطه تولید سایتوکاین‌های موضعی شروع می‌شود. این واکنش‌های موضعی منجر به فعال شدن سیستم رتیکولار-اندوتلیال و البته تحریک ترمیم جراحی می‌شود. در مرحله دوم، سایتوکاین‌ها به جریان خون عمومی وارد شده که فراخوانی ماکروفاژها و پلاکت‌ها را سبب

نقش سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهابی در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک

سندرم پاسخ التهابی سیستمیک یک مرحله پیش‌التهابی بوده که تمام بدن را متأثر می‌کند. رخداد این پاسخ به دنبال عامل عفونی را سپیس می‌گویند. مسبب‌های دیگر این سندرم عبارتند از: عوارض پس از جراحی، پانکراتیت، تروما و سوختگی‌ها (۴). سندرم پاسخ التهابی سیستمیک به واسطه

نشانه عدم بهبودی و پیش‌آگهی بد می‌باشد (۵۰). عنوان شده که غلظت‌های بالاتر سایتوکاین‌های پیش‌تهابی نشانه شدیدتر بودن روند بیماری است (۵۱). مع‌الوصف نقش دقیق TNF- α در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک پس از جراحی ارزش سنجش را دارد.

IL-1: اینترلوکین ۱ شامل دو نوع پروتئین IL-1 α و IL-1 β است که هر دوی آن‌ها بر همان گیرنده IL-1 اثر می‌گذارند. IL-1، توسط مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و دیگر انواع سلول‌ها توسط می‌شوند. نشان داده شده که تزریق IL-1 به انسان منجر به ایجاد تب، اختلالات همودینامیک، بی‌اشتهایی، رخت، درد مفصل و نوتروفیلی می‌شود. هم‌چنین گزارش شده که تزریق اندوتاکسین به انسان سبب افزایش سطح اینترلوکین مذکور می‌شود (۵۲). از نقطه نظر این که اینترلوکین ۱ دارای فعالیت پیش‌برنده التهابی است، سطوح پایین آن در حالت غیر عادی نیز ممکن است در پیشرفت سندرم پاسخ التهابی سیستمیک نقش داشته باشد (۵۲).

IL-6: واسطه‌های متعددی در این خصوص درگیر هستند، اما اینترلوکین ۶ را سایتوکاین و واسطه‌ای مهم در این باب می‌دانند. سطح اینترلوکین ۶ واجد همبستگی با پارامترهای مختلفی است؛ از جمله ماهیت جراحی (نوع جراحی، مدت زمان و حجم ازدست رفتن خون و عوارض جراحی)، بالا رفتن میزان سوخت و ساز بدن، سطح هورمون‌های استرسی و غلظت پروتئین واکنش‌گر C (۵۳، ۵۴، ۵۵). با این حال، سایتوکاین‌های دیگری نیز در پاتوفیزیولوژی این سندرم نقش دارند. مشخص شده که تروماهای جزئی نیز به افزایش IL-6 می‌انجامد (۵۶). در زمان رخداد سپسیس پس از جراحی‌های انتخابی تولید IL-6 در روزهای ۱ تا ۵ پس از جراحی به فرم معنی‌داری بیشتر می‌شود (۸). دیده شده که در زمان وقوع سندرم پاسخ التهابی سیستمیک پس از جراحی هیپاتکتومی، غلظت سرمی این سایتوکاین بالا می‌رود (۵۷). بالا رفتن شدید غلظت سرمی این سایتوکاین در پانکراتیت حاد را به‌عنوان فاکتوری پیش‌گوکننده عنوان کرده‌اند (۵۸). رصد روند کاهشی این فاکتور را به عنوان بهبودی بیماری تلقی می‌کنند (۵۹). بدین ترتیب IL-6 را

می‌شوند. به‌دنبال کاهش آزاد شدن واسطه‌های پیش‌تهابی روند بازگشت هموستاز مشاهده می‌شود. چنانچه، هموستاز طبیعی بدن روی ندهد و همچنان آزادسازی واسطه‌های پیش‌تهابی ادامه پیدا کند، مرحله سوم این سندرم رویت می‌شود که آسیب عمومی، فعال شدن فرایندهای هومرال و اختلال در پیوستگی خون‌رسانی و در نهایت از کار افتادگی ارگان روی می‌دهد. سه سایتوکاین شاخص و مهم در این سندرم TNF- α ، IL-1 و IL-6 هستند. سایتوکاین‌ها به صورت آبشار آزاد می‌شوند. سایتوکاین‌های پیش‌تهابی در تولید نیتریک اکساید و لوکوترین‌ها نیز نقش دارند (۴۶). تولید لوکوترین‌ها در بیماران مبتلا به سندرم التهابی سیستمیک بالا می‌رود (۴۷). مشخص شده که MK-886، مهارکننده بیوسنتز لوکوترینی، آسیب ریوی حاد را به‌دنبال شوک هموراژیک از طریق کاستن تولید سایتوکاین پیش‌تهابی کاهش می‌دهد (۴۸). سایتوکاین‌هایی که در ابتدا آزاد می‌شوند شامل TNF- α و IL-1 β هستند که تولید دیگر پروتئین‌های پیش‌برنده التهاب را تحریک می‌کنند. از جمله مهم‌ترین سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب می‌توان به TNF- α ، IL-1، IL-6، IL-8 و پروتئین التهابی ماکروفاژ ۱-آلفا (MIP-1 α) اشاره کرد. نشان داده شده که این سایتوکاین‌ها به‌طور مداوم با مرگ و میر در پی آسیب شدید مرتبط (۸، ۴۹) و هم‌چنین سطوح TNF- α و IL-6 با پیامد ضعیف ناشی از سپسیس نیز در ارتباط هستند.

TNF- α : پروتئینی با وزن ۱۷ کیلو دالتون است که عمدتاً توسط مونوسیت‌ها تولید می‌شود. گزارش گردیده که تزریق TNF- α نوترکیب در انسان منجر به ایجاد سندرم پاسخ التهابی سیستمیک همراه با تب، اختلال همودینامیکی، لوکوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی و اختلالات انعقادی شده است (۴۱). نقش TNF- α در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک مرتبط با سوختگی را ضد و نقیض عنوان کرده‌اند؛ گاهی عدم تغییر و گاهی افزایش محسوس در تولید این سایتوکاین گزارش شده است. با این حال افزایش غلظت TNF- α به دنبال رخداد تروما و خون‌ریزی‌های شدید دیده می‌شود. مشاهده شده که بالا بودن غلظت TNF- α در بیماران مبتلا به پانکراتیت شدید

شاخصی زیستی در ارزیابی سندرم پاسخ التهابی سیستمیک عنوان می‌کنند.

سایر اینترلوکین‌ها: اینترلوکین‌های ۸ و ۱۷ نیز، سایتوکین‌های پیش‌برنده التهاب هستند.

سایتوکین‌های ضدالتهابی

هم‌زمان با آزاد شدن واسطه‌های پیش‌التهابی، ترکیباتی جبرانی در جهت ایجاد سندرم پاسخ ضدالتهابی آزاد می‌شود (۶۰). سایتوکین‌های ضدالتهابی هم‌زمان با سایتوکین‌های پیش‌برنده التهاب تولید می‌شوند که سبب تعادل و کنترل التهاب می‌گردند. مهم‌ترین سایتوکین‌های ضدالتهابی شامل IL-10 و IL-13 هستند. نشان داده شده که سایتوکین‌های ضدالتهابی نقشی در پاتوژنز سندرم پاسخ التهابی سیستمیک در سپسیس ایفا می‌کنند و نشان داده شده که سطوح سرمی سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی (TNF- α , IL-6 و IL-8) همراه با سایتوکین ضدالتهابی IL-10 نیز افزایش می‌یابند. به‌طور قابل توجهی در بیماران با پیامدهای مرگ‌بار، ارتباط قوی بین IL-10 و TNF- α وجود دارد (۶۱).

IL-10: سایتوکین ضدالتهابی با وزن ۱۸ کیلو دالتون است که توسط مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها تولید می‌شود. IL-10 دارای آثار پلی‌تروپیک در تنظیم سیستم ایمنی است که از این آثار می‌توان به تنظیم سایتوکین‌های سلول‌های تی هلیپر نوع ۱ (TNF- α , IL-2, IL-3) و اینترفرون گاما، کاهش بیان آنتی‌ژن MHC کلاس ۲، افزایش بقای سلول‌های B و بلاک برخی از راه‌های تولید NF- κ B اشاره کرد. یک مطالعه مقایسه‌ای روی ۱۲ بیمار سالم داوطلب و ۱۲ بیمار مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک نشان داد که سطوح TNF- α و IL-10 در بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک و اختلال در چندین ارگان/اندام از بیماران سالم داوطلب بیشتر است. گزارش شده که بارگذاری داخل صفاقی IL-10 در مدل موش، پاسخ TNF- α سرمی به تحریکات التهابی را کاهش می‌دهد (۶۲، ۶۳). این مطالعه پیشنهاد می‌کند که IL-10 آنتاگونیست TNF- α در پاتوژنز سندرم پاسخ التهابی سیستمیک است.

IL-13: اینترلوکین-۱۳، یک سایتوکین ضدالتهابی با وزن ۱۷ کیلو دالتون است که عمدتاً توسط سلول‌های تی هلیپر (T-helper cells) ترشح می‌شوند. این اینترلوکین، ترشح ایمونوگلوبولین E را از سلول‌های B القا می‌کند، اثر فراتنظیمی بر متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPS) دارد که سبب کاهش التهاب می‌گردد و منجر به تحریک پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها نیز می‌شود. اینترلوکین ۱۳ نسبت به TNF- α در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک افزایش می‌یابد و هم‌چنین سبب درجه‌ای از لوکوپنی را باعث می‌شود (۶۴). این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که IL-13 در پاتوژنز سندرم پاسخ التهابی سیستمیک نقش با اهمیتی را ایفا می‌کند و به‌عنوان تنظیم‌کننده TNF- α و پاسخ لوکوسیتی نیز مطرح است.

راهبردهای درمانی سندرم پاسخ التهابی سیستمیک

درمان سندرم پاسخ التهابی سیستمیک توسط دو اصطلاحات تخصصی درمان‌های فارماکولوژیکی و درمان‌هایی با رویکرد حذف سایتوکین‌ها بیان می‌شود. مطابق راهکارهای استفاده شده برای حذف سایتوکین‌ها، گروه دوم درمانی به زیر گروه‌هایی تقسیم می‌شود. در ادامه این نگارش، ارزش و فواید هر یک از راهبردهای درمانی متنوع بر پایه مکانسیم‌های درمانی آن‌ها مورد واکاوی قرار خواهد گرفت.

درمان‌های فارماکولوژیکی

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال HA-1A، یک آنتی‌بادی IgM مونوکلونال انسانی است که به‌خصوص با LPS باند می‌شود. آزمایش کنترل شده تصادفی‌ای (RCT) که روی بیماران مبتلا به سپسیس انجام گرفت، نشان داد که HA-1A در میزان مرگ و میر (مورتالیتی) تأثیر معناداری ندارد (گروه دارونما: ۴۳٪ و گروه دریافت‌کننده HA-1A: ۳۹٪) با این‌حال، گزارش شده که در این بیماران به‌خصوص مبتلایان به باکتری‌می گرم منفی، HA-1A سبب کاهش معنادار میزان مرگ و میر (مورتالیتی) (از ۴۹٪ به ۳۰٪) و مرگ (از ۵۷٪ به ۳۳٪) در طول مدت ۲۸ روز شده است (۶۵). مطالعات زیادی به بررسی آنتی‌بادی علیه TNF- α در طب بالینی پرداخته‌اند. یک مطالعه متآنالیز RCT با استفاده از آنتی‌بادی‌های علیه TNF- α در بیماران مبتلا به

(۷۰، ۷۱). گزارش گردیده که کورتیکواستروئیدها باعث کاهش سطوح سایتوکین‌های در گردش خون بیماران مبتلا به بای‌پس قلبی- ریوی می‌شوند و در زمان تهویه، دارای الزامات انقباض عضلانی، قبض عروقی و تثبیت وضعیت هودینامیک نیز هستند که به‌عنوان برخی از فواید آن‌ها ذکر شده است (۷۳، ۷۲). با این حال در مطالعه گذشته‌نگری همانند مطالعه مذکور گزارش شده که تجویز کورتیکواستروئیدها سبب کاهش سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی، افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی، افزایش اختلال ریوی و طولانی شدن زمان بازدم می‌شود (۷۴).

مهارکننده‌های سرین پروتئازها

در مطالعه دوسو کوری نشان داده شد استفاده از پروتئین C فعال شده (Drotrecogin alfa) سبب کاهش معنادار میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به سپسیس ناشی از باکتری گرم منفی (در صورت عدم شواهدی از خون‌ریزی شدید) شده است (۷۵). با این حال، مطالعه دیگری روی ۴۳۷۴ بیمار با بازسازی مجدد عروق کرونر (با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک ایاتروژنیک) با مقایسه مهارکننده‌های پروتئازها با دارونما نشان داده شد که دو برابر افزایش خطر کلیوی که به‌دبالیز نیاز دارد، ۵۵٪ افزایش خطر عوارض قلبی مضر و ۱۸۱٪ افزایش خطر سکتة یا انسفالوپاتی وجود دارد (۷۶). نتایج مطالعات به وضوح هویدا است که این امر نگرانی‌های زیادی را در باب ادامه استفاده از ترکیبات را افزایش می‌دهد؛ بنابراین طراحی دقیق ترکیبات مورد استفاده برای حفاظت از این بیماران برای تعیین نقش آن‌ها در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک مورد نیاز است.

میکرو مواد غذایی آنتی‌اکسیدانی

شواهدی وجود دارد که از استفاده خوراکی یا تزریقی سلنیوم، گلوکاتیون و ای‌کوزاپنتانوئیک اسید در کاهش نفوذپذیری حمایت می‌کنند و به صورت تئوری سبب کاهش اندوتاکسمی در بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک می‌شوند. مهم‌ترین ترکیبات آنتی‌اکسیدانی عبارت‌اند از:

(۱) سلنیوم؛ گزارش گردیده که تجویز دوز بالای سدیم سلمات به‌صورت داخل وریدی در مقایسه با دارونما در بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک که در ICU بودند،

سپسیس نشان داد که فواید معناداری (هر چند کم) در درمان این بیماران با آنتی‌بادی مذکور وجود دارد. مطالعه دیگری روی ۲۶۳۴ بیمار مبتلا به سپسیس با استفاده از یک آنتی‌بادی علیه TNF- α موش انجام گرفت، از کاهش معنادار (۳۶٪) میزان مرگ و میر حکایت داشت (۶۶). گزارش شده که استفاده از اِلفی‌مومب (آنتی‌بادی مونوکلونال علیه TNF- α) سبب کاهش معنادار سطوح سرمی TNF- α و IL-6 و بهبود سریع بیمار با منشأ نارسایی چند ارگان/اندام در مقایسه با گروه دارونما شده است (۶۷). درمان‌های مونوکلونال مذکور هنوز در بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک استفاده می‌شود؛ در حالی‌که نتایج این داده‌ها هنوز نا امیدکننده است که ممکن است از پیچیدگی دیس‌سایتوکینمی در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک ناشی شود که تنها با یک ترکیب درمانی قابل درمان نیست.

آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال علیه LPS

در مطالعه RCT گسترده روی بیماران مبتلا به سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی، آنتی‌بادی‌های علیه LPS پلی‌کلونال HA-1A و ایدوپاکومب (E5) اثرات مفید بر میزان مرگ و میر را در ۱۴ یا ۲۸ روز نشان نداد (۶۸)؛ اگرچه گزارش RCT گسترده دیگری مشابه گزارش مذکور، بیان‌گر بهبود شواهد شیوع سندرم سختی تنفسی بالغین (ARDS)، عوارض سیستم اعصاب مرکزی و ثبات سندرم اختلال در چندین اندام است (۶۹). بنابراین، آزمایشات بالینی در ارزیابی میزان کارایی و مفید واقع شدن HA-1A و E5 در بیماران مبتلا به زیرمجموعه‌های اختصاصی سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (همانند سوختگی‌ها و تزايد بیش از حد باکتری‌ها) با امید به کاهش شیوع سپسیس در جریان هستند.

کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها، منجر به کاهش سطوح IL-6، TNF- α و E-سلکتین و افزایش ترشح IL-10 می‌شوند، اما در حصول بهبودی شاخص قابل‌سنجی ندارند و هم‌چنین سبب بدتر شدن علائم آسیب‌گوارشی و افزایش عوارض بی‌هوشی در بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک می‌شوند

شواهد نارسایی کلیوی که به همودیالیز نیاز دارند را کاهش داده است (۷۷).

(۲) گلوتامین؛ گزارش شده که تجویز خوراکی گلوتامین ممکن است نفوذپذیری روده به اندوتاکسین را افزایش دهد اما سبب کاهش دما، ضربان قلب و تعداد گلبول‌های سفید نیز می‌شود.

رویکردهای درمانی مبتنی بر فیلتراسیون و مواد جاذب

هموفیلتراسیون و همودیالیز

به تدریج استفاده از هموفیلتراسیون و همودیالیز مدام برای حذف سایتوکین‌ها در درمان بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک به عنوان یک خط فکری جدید مطرح شده است (۷۸). به کارگیری غشاهای فیلتراسیون منفذدار خارج از بدن، آثار مؤثر فیلترینگ و پاک‌سازی سایتوکین‌ها به وسیله هدایت آن‌ها از طریق خون را نشان داده است (۷۹). مطالعات دیگری کاهش ۱۳٪ در مقادیر TNF- α با استفاده از روش هموفیلتراسیون وریدی- وریدی در مقابل افزایش ۲۶٪ آن با به کار گیری همودیالیز نشان داده‌اند (۸۰). نتایج حاضر پیشنهاد کننده آن است که حذف سایتوکین‌ها از پلاسما به وسیله یک فرآیند جاذب (به جای این که یک فرآیند فیلتراسیون به تنهایی انجام شود) و مساحت سطح غشایی ممکن است یک عامل حیاتی و مهم در حذف سایتوکین‌ها تلقی شود (۶۷).

ترکیبات جاذب سایتوکین‌ها

حذف سایتوکین‌ها با استفاده از ترکیبات جاذب آن‌ها از خون، یک فرآیند پیشرفته اصولی در ابزارهای مورد استفاده در فیلتراسیون است. تکنیک مواد جاذب سایتوکین‌ها ممکن است مزایای بسیار قابل توجه و مهمی در فیلتراسیون و دیالیز در پی داشته باشد و در واقع ترکیبات به کار گرفته شده در این رویکرد بدون اضافه شدن به محیط‌های شیمیایی قابل استفاده هستند.

پلی‌مرهای رزین صناعی

پلی‌مرهای رزین صناعی، مواد متخلخل جاذب با مساحت سطحی در حدود ۱۵۰۰ متر مربع بر گرم هستند (۸۱). مطالعه‌ای با استفاده از کوپلی‌مر پلی‌استایرن دای‌وینیل بنزن نشان داد که متعاقب تجویز اندوتاکسین، این مواد دارای آثار مفیدی در زمان بقا و زنده ماندن دارند و همچنین سبب افزایش

غلظت‌های IL-6 و IL-8 و کاهش دی‌ان‌ای (DNA) NF κ B کبدی می‌شوند (۸۲).

سیستم‌های آنتی‌بادی بدون حرکت

استفاده از این ترکیبات در یک مطالعه آزمایشگاهی، حذف تقریباً کامل TNF- α از پلاسما انسانی را نشان داد (۸۳). سیستم آنتی‌بادی بدون حرکت ستون لیکس با اطمینان بسیار زیاد نشان داد که استفاده از این ترکیبات در آزمایشات بالینی، سطوح سایتوکین‌ها (IL-1 β ، IL-1Ra، IL-6، IL-8 و TNF- α) را متعاقب ۵ دقیقه استفاده به بیش از ۷۰٪ کاهش می‌دهد (در موقعیت هموپرفیوژن) (۶۹).

کربن/ زغال فعال

کربن فعال، ماده‌ای با قابلیت جذب فوق‌العاده و تخلخل زیاد است که دارای مساحت سطح ۲۰۰۰-۱۵۰۰ متر مربع بر گرم و حجم منافذ ۱/۸ سانتی‌متر مربع بر گرم است (۸۴) و در هر دو غشای فیلتراسیون و دیالیز اهمیت دارد. بسیاری از مطالعات موجود روی سیستم‌های جاذب زغال فعال بیان کرده‌اند که زغال فعال تقریباً ۱۰۰٪ LPS، IL-Ra، IL-1 β ، IL-8، IL-1 α ، IFN- γ و ۴۰٪ از TNF- α را جذب می‌کند (۸۵، ۸۶). سیستم سم‌زدایی / فیلتر پلاسمایی زیستی با پودر زغال فعال، هنوز به عنوان سریع‌ترین و مؤثرترین روش برای حذف سایتوکین‌های چندگانه از خون انسان به شمار می‌رود (۸۷)؛ این در حالی است که هر قطعه زغال در طول هر تجویز در حدود ۹۰٪ از IL-1 β ، ۷۲٪ از IL-6، ۱۰۰٪ از IL-8 و ۷٪ از TNF- α را جذب می‌کند. در آزمایش فاز یک سیستم فیلتر پلاسمایی زیستی با استفاده از پودر جاذب در اطراف فیلترهای پلاسما BioLogic-DTPF system with push-pull sorbent-based phoresis برای درمان سندرم پاسخ التهابی سیستمیک و سندرم اختلال در چندین اندام روی ۸ بیمار بالغ ICU از رفع سپسیس در ۵ بیمار از ۸ بیمار حکایت داشت، اگرچه فقط ۲ بیمار برای مدت زمان طولانی‌تری زنده ماندند؛ با این حال آثار منفی‌ای در ۷ بیمار مشاهده نگردید و یک بیمار در حین درمان به علت نارسایی قلبی پیشرونده جان باخت (۸۸).

تعادل توزیع اکسیژن بین قلب و اندام‌های سیستمیک می‌شود. نشان داده شده که استفاده از رویکرد مدیریت مستقیم با اهداف سریع تهاجمی سبب کاهش میزان شیوع و میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به سپسیس شدید، شوک و سندرم پاسخ التهابی سیستمیک می‌شود (۹۱).

انسولین

درمان با انسولین سبب کاهش میزان مرگ و میر در بیماران بستری و شواهد عفونت کشنده در بیماران شرایط ویژه مبتلا به دیابت یا غیر دیابتی شده است. این امر ممکن است از اثر تحریکی گلوکز بر تولید سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی بدون اثر متقابل در افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی ناشی شود. علی‌رغم وجود چنین گزارشات مثبت و امیدوارکننده‌ای، داده‌های مربوط به انسولین درمانی در بیماران شرایط ویژه غیر دیابتی، متناقض گزارش گردیده است (۹۲). حال با توجه به مطالب گفته شده می‌توان درمان‌های سندرم پاسخ التهابی سیستمیک را در جدول ۱ تخلص نمود.

ستون الیاف بی حرکت پلی‌میکسین B در سیستم هموفیلتراسیون

گزارش شده که این سیستم هموفیلتراسیون از موش سوری مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک متعاقب عرض اندام کردن اندوتاکسین، محافظت کرده است (۸۹). هم‌چنین گزارش شده که این سیستم سبب کاهش سطوح خونی $TNF-\alpha$ ، IL-6، IL-10 و PAI-1 در بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک در ژاپن شده است (۸۷). در مطالعه‌ای روی ۶۰ بیمار ICU مبتلا به سپسیس شکمی ناشی از باکتری گرم منفی و با مقایسهٔ بیمارانی که ۲ نوبت درمان‌های معمول به همراه هموفیلتراسیون پلی‌میکسین B دریافت کردند و بیمارانی که تنها با درمان‌های معمولی درمان شدند، در گروهی که از هموفیلتراسیون پلی-میکسین B استفاده شد، افزایش میانگین فشارخون شریانی از ۷۶ به ۸۴ میلی‌متر جیوه، بهبود تهویه ریوی و کاهش میزان مرگ و میر در ۲۸ روز (۳۲٪ در مقایسه با ۵۳٪) مشاهده گردید (۹۰).

درمان‌های فیزیولوژیک

درمان‌هایی با رویکرد مستقیم و اهداف سریع: بهینه‌کردن پیش‌بار، پس‌بار و نیروی انقباضی قلب سبب حصول اطمینان از

جدول ۱: خلاصه درمان‌های سندرم پاسخ التهابی سیستمیک

۱- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ۱-۱- علیه $TNF-\alpha$ ۲-۱- علیه $TNF-R$ ۲- آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال ۱-۲- علیه LPS (HA-1A و E5) ۳- کورتیکواستروئیدها ۴- فعال‌کننده‌های پروتئین C ۵- آنتی‌اکسیدان‌ها ۱-۵- سلنیوم ۲-۵- گلوکوتایون ۳-۵- ای‌کوز اپنتانوئیک اسید ۶- مواد جاذب سایتوکین‌ها/ هموفیلتراسیون ۱-۶- کربن/ زغال فعال	درمان‌های فارماکولوژیک
--	------------------------

۲-۶- سیستم‌های آنتی‌بادی‌های بدون حرکت ۳-۶- پلی‌مرهای رزین صناعی ۴-۶- ستون نانوالیاف بی‌حرکت هموفیلتراسیون	
۱- درمان‌هایی با رویکرد مستقیم و اهداف سریع ۲- بهینه سازی قند خون با انسولین	درمان‌های فیزیولوژیک

بحث

جراحی، تغییراتی در سیستم‌های عصبی- درون‌ریز، متابولیکی، التهابی و ایمنی ایجاد می‌کند و سرانجام سبب بروز پاسخ به استرس جراحی می‌شود. به‌طور طبیعی، پاسخ به استرس جراحی خود محدودکننده است و برطرف می‌شود. با این حال، در طول استرس جراحی، این سیستم می‌تواند سریعاً وارد عمل شود و عواقب بالقوه مضرى همانند اختلال قلبی، عدم ثبات قلبی- عروقی، فعال شدن اندوتلیال، التهاب، اختلال عروقی و احتمالاً سرکوب ایمنی را در پی داشته باشد. تقویت عملکرد اندوتلیوم ممکن است بروز بیش از حد التهاب، سیستم ایمنی و کمپلمان و نیز عوارضی نظیر سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، سندرم اختلال در چندین ارگان و نارسایی چندین ارگان/اندام را کاهش دهد. پیچیدگی‌های آسیب ایجاد شده و آشکار التهابی متعاقب آن منجر به بروز مشکلات شاخصی در پیشبرد رویکردهای درمانی مؤثر در درمان سندرم پاسخ التهابی سیستمیک و سندرم اختلال در چندین اندام شده است. در باب راهبردهای درمانی با اهداف رهاسازی، واسطه‌های التهابی اولیه و حتی پاسخ‌های فیزیولوژیک به التهاب، داده‌های زیادی مبنی بر عدم موفقیت‌آمیز بوده استفاده از آنها وجود دارد. هنوز سوالات بی‌پاسخ بسیاری در باب رویکردهای درمانی مذکور وجود دارد. برخی از تحقیقات گسترده بر پایهٔ آشکار

اولیه پیش‌برندهٔ التهابی، چگونگی تعدیل آن‌ها، روش‌های استخراج سایتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهابی و چگونگی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی ممکن است بر تاریخچهٔ طبیعی سندرم پاسخ التهابی سیستمیک در بیماران مؤثر واقع شود. با این حال، برخی از داده‌های امیدوارکننده در باب راهکارهای نوین مواد جاذب در کاهش هایپرسایتوکینمی ناشی از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک وجود دارد. لزوم کاهش بالینی و سریع سطوح سایتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهابی سبب تحقیقات گسترده‌ای در باب انتخاب نوع ترکیب و محلول جاذب این مواد شده است. استفاده از زغال فعال و سیستم‌های هموفیلتراسیون پلی‌میکسین B، نتایج دلگرم‌کننده‌ای در بحث مواد جاذب در درمان بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک در پس داشته‌اند. نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که در رابطه با مقاله ارائه شده، به‌طور کامل از اخلاق نشر تبعیت نموده و از هر گونه سرقت ادبی، سوء رفتار، جعل داده‌ها یا ارسال و انتشار دوگانه پرهیز نموده‌اند و نویسندگان در قبال نگارش و پدیدآوردن این مقاله، هزینه‌ای دریافت ننموده‌اند. همچنین نگارندگان این مقاله اعلام می‌دارند که این اثر قبلاً در جای دیگری منتشر نشده است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

- 1-Weiser TG, Regenbogen SE, Tompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. *An Estimation of the Global Volume of Surgery: A Modelling Strategy Based on Available Data*. Lancet Glob Health. 2008; 372: 139-44.
- 2-Deitch EA. *Multiple Organ Failure. Pathophysiology and Potential future Therapy*. Ann Surg 1992; 216: 117-34.
- 3-Barzegar-Bafrooei A, Javdani M. *Interplays between Nociceptors and Immune Cells; Mast Cells*. Neurosci J Shefaye Khatam 2019; 7(3): P209.
- 4-Bone RC. *Toward An Epidemiology and Natural History of SIRS (systemic inflammatory response syndrome)*. JAMA 1992; 268: 3452-5.
- 5-Dewar DC, Butcher NE, King KL, Balogh ZJ. *Post Injury Multiple Organ Failure*. Trauma 2011; 13: 81-91.
- 6-Ruffini E, Parola A, Papalia E, Filosso PL, Mancuso M, Oliaro A, et al. *Frequency and Mortality of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome after Pulmonary Resection for Bronchogenic Carcinoma*. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20: 30-6.
- 7-Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG, Perrot MD, Chevalley C, Tschopp JM. *Management and Outcome of Patients Undergoing Thoracic Surgery in a Regional Chest Medical Center*. Eur J Anaesthesiol 2001; 18: 540-7.
- 8-Mokart D, Capo C, Blache J, Delpero J, Houvenaeghel G, Martin C, et al. *Early Postoperative Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome is Associated with Septic Complications after Major Surgical Trauma in Patients with Cancer*. Br J Surg 2002; 89(11): 1450-6.
- 9-Javdani M, Nikousefat Z, Heydarpour F. *Analgesic And Sedative Effects of Piroxicam, Ketamine and Lidocaine Combined with Local Anesthesia for Canine Bone Marrow Aspiration*. J Rep Pharm Sci. 2018; 7: 156-63.
- 10-Dehkordi FM, Kaboutari Katadj J, Zendehtdel M, Javdani M. *The Antinociceptive Effect of Artemisinin on the Inflammatory Pain and Role of Gabanergic & Opioidergic Systems*. Korean J Ophthalmol 2016; 32(3): 160-7.
- 11-Allen ML, Peters MJ, Goldman A, Elliott M, James I, Callard R, et al. *Early Postoperative Monocyte Deactivation Predicts Systemic Inflammation and Prolonged Stay in Pediatric Cardiac Intensive Care*. Crit Care Med 2002; 30(5): 1140-5.
- 12-Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. *Circulating Cytokine/Inhibitor Profiles Reshape the Understanding of the SIRS/CARS Continuum in Sepsis and Predict Mortality*. J Immunol 2006; 177(3): 1967-74.
- 13-Takenaka K, Ogawa E, Wada H, Hirata T. *Systemic Inflammatory Response Syndrome and Surgical Stress in Thoracic Surgery*. J Crit Care 2006; 21(1): 48-53.
- 14-Weissman C. *The Metabolic Response to Stress: An Overview and Update*. Anesthesiology 1990; 73(2): 308-27.
- 15-Naito YTS, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, Nakai Y, et al. *Responses of Plasma Adrenocorticotropic Hormone, Cortisol, and*

- Cytokines During and After Upper Abdominal Surgery*. *Anesthesiology* 1992; 77: 426-31.
- 16-Brandt M, Ølgaard K, Kehlet H. *Epidural Analgesia Inhibits the Renin and Aldosterone Response to Surgery*. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23(3): 267-72.
- 17-Kotani G, Usami M, Kasahara H, Saitoh Y. *The Relationship of IL-6 to Hormonal Mediators, Fuel Utilization, and Systemic Hypermetabolism after Surgical Trauma*. *Kobe J Med Sci* 1996; 42(3): 187-205.
- 18-Heinrichs W, Weiler N. *Modification of Oxygen Consumption Following Major Abdominal Surgery by Epidural Anesthesia*. *Anaesthesist* 1993; 42(9): 612-8.
- 19-Grossi EA, Zakow PK, Ribakove G, Kallenbach K, Ursomanno P, Gradek CE, et al. *Comparison of Post-Operative Pain, Stress Response, and Quality of Life in Port Access vs. Standard Sternotomy Coronary Bypass Patients*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(2): S39-S42.
- 20-Joshi GP, Ogunnaike BO. *Consequences of Inadequate Postoperative Pain Relief and Chronic Persistent Postoperative Pain*. *Anesthesiol Clin North Am* 2005; 23(1): 21-36.
- 21-Oldenburg H, Siroen M, Boelens P, Sluijter B, Pruitt J, Naseri A, et al. *Aortic Aneurysm Repair is Associated with a Lower Inflammatory Response Compared with Surgery for Inflammatory Bowel Disease*. *Eur Surg Res* 2004; 36(5): 266-73.
- 22-Frank SM, Kluger MJ, Kunkel SL. *Elevated Thrombostatic Setpoint in Postoperative Patients*. *Anesthesiology* 2000; 93(6): 1426-31.
- 23-Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, et al. *Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock: Incidence, Morbidities and Outcomes in Surgical ICU Patients*. *Intensive Care Med* 1995; 21(4): 302-9.
- 24-Dobson GP. *Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery*. *Front Surg* 2015; 2: 43.
- 25-Nishiguchi K, Okuda J, Toyoda M, Tanaka K, Tanigawa N. *Comparative Evaluation of Surgical Stress of Laparoscopic and Open Surgeries for Colorectal Carcinoma*. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(2): 223-30.
- 26-Leung KL, Lai PB, Ho RL, Meng W, Yiu RY, Lee JF, et al. *Systemic Cytokine Response after Laparoscopic-Assisted Resection of Rectosigmoid Carcinoma: A Prospective Randomized Trial*. *Ann Surg* 2000; 231(4): 506-11.
- 27-Smail N, Messiah A, Edouard A, Descorps-Declère A, Duranteau J, Vigué B, et al. *Role of Systemic Inflammatory Response Syndrome and Infection in the Occurrence of Early Multiple Organ Dysfunction Syndrome Following Severe Trauma*. *Intensive Care Med* 1995; 21(10): 813-6.
- 28-Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. *Systemic Stress Response after Laparoscopic or Open Cholecystectomy: A Randomized Trial*. *Br J Surg* 1997; 84: 467-71.
- 29-Physicians A, Committee S. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Med Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis*. *Crit Care Med* 1992; 20(6): 864-74.

- 30-Yassin MM, Harkin DW, Barros AA, Halliday MI, Brian J, Rowlands BJ. *Lower Limb Ischemia-Reperfusion Injury Triggers a Systemic Inflammatory Response and Multiple Organ Dysfunctions*. World J Surg 2002; 26(1): 115-21.
- 31-Haveman J, Kobold AM, Tervaert JC, Van den Berg A, Tulleken J, Kallenberg C. *The Central Role of Monocytes in the Pathogenesis of Sepsis: Consequences for Immunomonitoring and Treatment*. Neth J Med 1999; 55(3): 132-41.
- 32-Ferat-Osorio E, Esquivel-Callejas N, Wong-Baeza I, Aduna-Vicente R, Arriaga-Pizano L, Sánchez-Fernández P, et al. *The Increased Expression of TREM-1 on Monocytes is Associated with Infectious and Noninfectious Inflammatory Processes*. J Surg Res 2008; 150(1): 110-7.
- 33-Ono S, Aosasa S, Tsujimoto H, Ueno C, Mochizuki H. *Increased Monocyte Activation in Elderly Patients after Surgical Stress*. Eur Surg Res 2001; 33(1): 33-8.
- 34-Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. *Pathogen Recognition and Innate Immunity*. Cell 2006; 124(4): 783-801.
- 35-Dinarello CA. *Infection, Fever, And Exogenous and Endogenous Pyrogens: Some Concepts Have Changed*. J Endotoxin Res 2004; 10(4): 201-22.
- 36-Heinrich PC, Castell JV, Andus T. *Interleukin-6 and the Acute Phase Response*. Biochem J 1990; 265(3): 621-36.
- 37-Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C, Schneider I, Trupka A, Ruchholtz S, et al. *Indicators of the Posttraumatic Inflammatory Response Correlate with Organ Failure in Patients with Multiple injuries*. J Trauma Acute Care Surg 1997; 42(3): 446-55.
- 38-Köller M, Clasbrummel B, Kollig E, Hahn M, Muhr G. *Major Injury Induces Increased Production of Interleukin-10 in Human Granulocyte fractions*. Langenbeck Arch Surg 1998; 383(6): 460-5.
- 39-Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. *Cytokines in the Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Review*. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth 2010; 2(3): 161-75.
- 40-Javdani M, Barzegar-Bafruei A, Karimipour E. *Key Function of Complement System in Interactions between Pain and Nociceptors, C5a, and C3a*. Neurosci J Shefaye Khatam 2018; 6(1): 183.
- 41-Spriggs DR, Sherman ML, Frei E, Kufe DW. *Clinical Studies with Tumour Necrosis Factor*. Ciba Found Symp 1987; 131: 206-27.
- 42-Lissauer ME, Johnson SB, Siuzdak G, Bochicchio G, Whiteford C, Nussbaumer C, et al. *Coagulation and Complement Protein Differences between Septic and Uninfected Systemic Inflammatory Response Syndrome Patients*. J Trauma 2007; 62(5): 1082-92.
- 43- Edrees WK, Lau LL, Young IS, Smye MG, Gardiner KR, Lee B, et al. *The Effect of Lower Limb Ischaemia-Reperfusion on Intestinal Permeability and the Systemic Inflammatory Response*. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25(4): 330-5.
- 44-Kretzschmar M, Pfeiffer L, Schmidt C, Schirrmeister W. *Plasma Levels of Glutathione, Alpha-Tocopherol and Lipid Peroxides in Polytraumatized Patients; Evidence for a Stimulating Effect of TNF Alpha on Glutathione Synthesis*. Exp Toxicol Pathol 1998; 50(4-6): 477-83.

- 45-Bone RC. *Toward a Theory Regarding the Pathogenesis of the Systemic Inflammatory Response Syndrome: What we do and do not Know about Cytokine Regulation*. Crit Care Med 1996; 24(1): 163-72.
- 46-Calder PC. *Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2006; 75(3): 197-202.
- 47-Baenkler M, Leykauf M, John S. *Functional Analysis of Eicosanoids from White Blood Cells*. J Physiol Pharmacol 2006; 57(12): 25-33.
- 48-Al-Amran FG, Hadi NR, Hashim AM. *Leukotriene Biosynthesis Inhibition Ameliorates Acute Lung Injury Following Hemorrhagic Shock in Rats*. J Cardiothorac Surg 2011; 6(1): 81.
- 49-Halter J, Steinberg J, Fink G, Lutz C, Picone A, Maybury R, et al. *Evidence of Systemic Cytokine Release in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass*. J Extra Corpor Technol 2005; 37(3): 272-7.
- 50-Surbatovic M, Radakovic S. *Tumor Necrosis Factor- α Levels Early in Severe Acute Pancreatitis: Is there Predictive Value Regarding Severity and Outcome?* J Clin Gastroenterol 2013; 47(7): 637-43.
- 51-Hamilton G, Hofbauer S, Hamilton B. *Endotoxin, TNF-Alpha, Interleukin-6 and Parameters of the Cellular Immune System in Patients with Intraabdominal Sepsis*. Scand J Infect Dis 1992; 24(3): 361-8.
- 52-Kremer JP, Jarrar D, Steckholzer U, Ertel W. *Interleukin-1, -6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha Release Is Down-Regulated in Whole Blood from Septic Patients*. Acta Haematol 1996; 95: 268-73.
- 53-Fukushima R, Kawamura YJ, Saito H, Saito Y, Hashiguchi Y, Sawada T, et al. *Interleukin-6 and Stress Hormone Responses after Uncomplicated Gasless Laparoscopic-Assisted and Open Sigmoid Colectomy*. Dis Colon Rectum 1996; 39(10): S29-S34.
- 54-Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, et al. *Circulating Interleukin 6 as a Useful Marker for Predicting Postoperative Complications*. Cytokine 1992; 4(4): 298-304.
- 55-Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, et al. *Elevation of Circulating Interleukin 6 after Surgery: Factors Influencing the Serum Level*. Cytokine 1994; 6(2): 181-6.
- 56-Ayala A, Perrin MM, Meldrum DR, Ertel W, Chaudry IH. *Hemorrhage Induces an Increase in Serum TNF which is Not Associated with Elevated Levels of Endotoxin*. Cytokine 1990; 2(3): 170-4.
- 57-Namekata K, Takamori S, Kojima K, Beppu T, Futagawa S. *Significant Changes in the Serum Levels of IL-6, H-HGF, and Type IV Collagen 7S During the Perioperative Period of a Hepatectomy: Relevance to SIRS*. Surg Today 2000; 30(5): 403-9.
- 58-Gunjaca I, Zunic J, Gunjaca M, Kovac Z. *Circulating Cytokine Levels in Acute Pancreatitis—Model of SIRS/CARS can Help in the Clinical Assessment of Disease Severity*. Inflammation 2012; 35(2): 758-63.
- 59-Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, et al. *Elevation of Serum Interleukin-6 Concentration Precedes Acute-Phase*

- Response and Reflects Severity in Acute Pancreatitis*. Gastroenterology 1991; 101(3): 782-5.
- 60-Adib-Conquy M, Cavaillon JM. *Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome*. Thromb Haemost 2009; 101: 36-47.
- 61-Rodriguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-Lopez A, González-Reimers E, Milena A, Vega MJ, et al. *Prognostic Value of Cytokines in SIRS General Medical Patients*. Cytokine 2001; 15(4): 232-6.
- 62-Sobieski MA, Graham JD, Pappas PS, Tatrooles AJ, Slaughter MS. *Reducing the Effects of the Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Can Single Dose Steroids Blunt Systemic Inflammatory Response Syndrome?*. ASAIO J 2008; 54(2): 203-6.
- 63-Whitlock RP, Young E, Noora J, Farrokhyar F, Blackall M, Teoh KH. *Pulse Low Dose Steroids Attenuate Post-Cardiopulmonary Bypass SIRS; SIRS I*. J Surg Res 2006; 132(2): 188-94.
- 64-Socha LA, Gowardman J, Silva D, Correcha M, Correcha N. *Elevation in Interleukin 13 Levels in Patients Diagnosed with Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Intensive Care Med 2006; 32(2): 244-50.
- 65-Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady J, Pinsky MR. *Diffusive vs. Convective Therapy: Effects on Mediators of Inflammation in Patient with Severe Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Crit Care Med 1998; 26(12): 1995-2000.
- 66-Reinhart K, Karzai W. *Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Sepsis: Update on Clinical Trials and Lessons Learned*. Crit Care Med 2001; 29: S121-5.
- 67-Teraoka S, Mineshima M, Hoshino T, Ishimori I, Kaneko I, Sato Y, et al. *Can Cytokines be Removed by Hemofiltration or Hemoabsorption?* ASAIO J 2000; 46 (4): 448-51.
- 68-Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, Scannon PJ, Collins D, Kruse JA, et al. *E5 Murine Monoclonal Antiendotoxin Antibody in Gramnegative Sepsis: A Randomized Controlled Trial*. JAMA 2000; 283(13): 1723-30.
- 69-Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, et al. *A Second Large Controlled Clinical Study of E5, A Monoclonal Antibody to Endotoxin: Results of a Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial*. Crit Care Med 1995; 23(6): 994-1006.
- 70-Schurr UP, Zund G, Hoerstrup SP, Grünenfelder J, Maly FE, Vogt PR, et al. *Preoperative Administration of Steroids: Influence on Adhesion Molecules and Cytokines after Cardiopulmonary Bypass*. Ann Thorac Surg 2001; 72(4): 1316-20.
- 71-Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Graf K, Boenisch O, et al. *Low-Dose Hydrocortisone Improves Shock Reversal and Reduces Cytokine Levels in Early Hyperdynamic Septic Shock*. Crit Care Med 2005; 33(11): 2457-64.
- 72-Whitlock RP, Young E, Noora J, Farrokhyar F, Blackall M, Teoh KH. *Pulse Low Dose Steroids Attenuate Post-Cardiopulmonary Bypass SIRS; SIRS I*. J Surg Res 2006; 132(2): 188-94.

- 73-Sobieski MA, Graham JD, Pappas PS, Tatoes AJ, Slaughter MS. *Reducing the Effects of the Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Can Single Dose Steroids Blunt Systemic Inflammatory Response Syndrome?* ASAIO J 2008; 54(2): 203-6.
- 74-Morariu AM, Loef BG, Aarts LP, Rietman GW, Rakhorst G, Oeveren W, et al. *Dexamethasone: Benefit and Prejudice for Patients Undergoing On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Study on Myocardial, Pulmonary, Renal, Intestinal, and Hepatic Injury.* Chest 2005; 128(4): 2677-87.
- 75-Kalil AC, Coyle SM, Um JY, LaRosa SP, Turlo MA, Calvano SE, et al. *Effects of Drotrecogin Alfa (Activated) in Human Endotoxemia.* Shock 2004; 21(3): 222-9.
- 76-Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. *The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery.* N Engl J Med 2006; 354: 353-65.
- 77-Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. *Selenium Replacement in Patients with Severe Systemic Inflammatory Response Syndrome Improves Clinical Outcome.* Crit Care Med 1999; 27: 1807-13.
- 78-Yonekawa M. *Cytokine and Endotoxin Removal in Critically Ill Patients.* Ther Apher Dial 2005; 9(5): 37.
- 79-Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, et al. *Super High Flux Hemofiltration: A New Technique for Cytokine Removal.* Intensive Care Med 2002; 28(5): 651-5.
- 80-Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady J. *Diffusive vs. Convective Therapy: Effects on Mediators of Inflammation in Patient with Severe Systemic Inflammatory Response Syndrome.* Crit Care Med 1998; 26(12): 1995-2000.
- 81-Mikhalovsky SV. *Microparticles for Haemoperfusion and Extracorporeal Therapy Microspheres, Microencapsulation and Liposomes.* The MML Series. 1999; 2: 133-69.
- 82-Kellum JA, Song M, Venkataraman R. *Hemoadsorption Removes Tumor Necrosis Factor, Interleukin-6, and Interleukin-10, Reduces Nuclear Factor-KappaB DNA Binding, and Improves Short-Term Survival in Lethal Endotoxemia.* Crit Care Med 2004; 32(3): 801-5.
- 83-Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M, et al. *Cytokine Adsorptive Property of Various Adsorbents in Immunoabsorption Columns and a Newly Developed Adsorbent: An in Vitro Study.* Blood Purif 2004; 22: 530-6.
- 84-Mikhalovsky SV. *Emerging Technologies in Extracorporeal Treatment: Focus on Adsorption.* Perfusion 2003; 18: 47-54.
- 85-Howell CA, Sandeman SR, Phillips GJ, Lloyd AW, Davies JG, Mikhalovsky SV, et al. *The in Vitro Adsorption of Cytokines by Polymer-Pyrolised Carbon.* Biomaterials 2006; 27(30): 5286-91.
- 86-Cole L, Bellomo R, Davenport P, Tipping P, Uchino S, Tetta C, et al. *The Effect of Coupled Haemofiltration and Adsorption on Inflammatory Cytokines in an Ex Vivo Model.* Nephrol Dial Transplant 2002; 17(11): 1950-6.
- 87-Cole L, Bellomo R, Davenport P, Tipping P, Uchino S, Tetta C, et al. *The Effect of Coupled Haemofiltration and Adsorption on Inflammatory*

Cytokines in an Ex Vivo Model. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(11): 1950-6.

88-Ash SR, Steczko J, Levy H, Blake DE, Carr DJ.

Treatment of Systemic Inflammatory Response Syndrome by Push Pull Powdered Sorbent Pheresis: A Phase 1 Clinical Trial. Ther Apher 2001; 5(6): 497-505.

89-Bucklin SE, Lake P, Logdberg L, Morrison DC.

Therapeutic Efficacy of a Polymyxin B-Dextran 70 Conjugate in Experimental Model of Endotoxemia. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39(7): 1462-6.

90-Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F,

Brienza N, Donati A, et al. *Early Use of Polymyxin B*

Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: The EUPHAS Randomized Controlled Trial. JAMA 2009; 301(23): 2445-52.

91- Reuben AD, Appelboam AV, Higginson I, Lloyd JG, Shapiro NI. *Early Goal-Directed Therapy: A UK Perspective.* Emerg Med J 2006; 23(11): 828-32.

92-Albacker T, Carvalho G, Schricker T, Lachapelle K. *High-Dose Insulin Therapy Attenuates Systemic Inflammatory Response in Coronary Artery Bypass Grafting Patients.* Ann Thorac Surg 2008; 86: 20-7.

Systemic Inflammatory Response Syndrome Due to Surgery and its Effective Therapeutic Approaches

Moosa Javdani¹, Abolfazl Barzegar-Bafrouei²

Review Article

Introduction: Various lesions trigger an inflammatory response in the host body. These injuries include surgical stress. Surgery exerts stress on the body. Systemic inflammatory syndrome is a reflection of the degree of surgical stress and as a system of assessing the severity of postoperative stress. Regular complexes of inflammatory polypeptide molecules contribute to the development of this inflammatory response known as cytokines. Lack of local control over the release of these cytokines can cause systemic inflammation, and potentially devastating complications.

In writing this review articles, articles indexed in the following databases were used: Science Direct, Scopus, Springer Science, PubMed and Google Scholar. Ninety two related research papers, including quantitative and qualitative researches in English, related to the last 40 years (1979- 2019) were included in this study. The current review article has been written based on 92 articles and the keywords of “Surgical Stress, Systemic Inflammatory Response Syndrome, Pro-Inflammatory Cytokines, and Anti-Inflammatory Cytokines”.

Studies in humans and animal models suggest that both types of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines following diverse primary stimuli, including endotoxin release, complement system activation, ischemia-perfusion injury, and other ways.

Conclusion: Inflammatory and anti-inflammatory cytokines are the result of a complex unpredictable interaction of immune system effects on the body and even multiple effects on body organs. New therapeutic strategies for the absorption of cytokines are a powerful way to enhance and improve proper output, following systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: Surgical Stress, Systemic Inflammatory Response Syndrome, Pro-Inflammatory Cytokines, Anti-Inflammatory Cytokines.

Citation: Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. **Systemic Inflammatory Response Syndrome Due to Surgery and its Effective Therapeutic Approaches.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 28(5): 2614-34.

¹Department of Clinical Sciences, Surgery Section, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

²Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

*Corresponding author: Tel: 03832324427, email: Javdani59@gmail.com