INTRODUCTION

Shock occurs when the circulatory system fails to maintain adequate cellular perfusion with reduction in delivery of oxygen and other nutrients to tissues, causing cellular, and then organ dysfunction ((***Steven et al,et al.,et al.,- 2004)***. In hypovolemic, cardiogenic, and obstructive shock, hypotention occurs as a result of a decrease in cardiac output, with consequent anaerobic tissue metabolism, however, septic shock typically results from distributive alterations ((***Vincent, 2001)***. In septic shock, a complex interaction between pathologic inappropriate peripheral vasodilation, relative and absolute hypovolemia, ineffective tissue oxygen extraction and delivery, myocardial dysfunction, and altered blood flow distribution occurs due to the inflammatory response to infection ((***Steven et al,et al.,et al.,- 2004)***.

Although technologic, pharmacologic, and surgical advances have improved the outcomes of many diseases, sepsis and septic shock are still significant causes of patient morbidity and mortality, and are the most common causes of death in the critical care unit. The mortality of septic shock continues to be distressingly high ((mortality rates in patients with severe sepsis range from 28% to 50%) ((***Holmes et al,et al.,et al., 2003)***.

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط
ة العربية وغيرها: مائل

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط
ة العربية وغيرها: مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة
دوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل:
ط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:يمين

نسّق:الخط: Bold cinnatirB، 22 نقطة، خط اللغة
ربية وغيرها: 22 نقطة

نسّق:متوسط، مسافة قبل: 0 نقطة

نسّق: المسافة البادئة: السطر الأول: 0"،
سافة قبل: 21 نقطة، تباعد الأسطر: تام 12 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الإنجليزية (الولايات المتحدة الأمريكية)

نسّق:مسافة قبل: 21 نقطة، تباعد الأسطر: تام
نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي،
52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها:
ق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها:
ق

Introduction and Aim of the Work

Furthermore, despite efforts expended to refine prognostic tools such as scoring systems to predict the outcome of groups of critically ill patients, intensivists continue to be frustrated in their inability to predict the outcome of the patients. Even more frustrating is that despite an explosion of knowledge of the inflammatory response to sepsis and despite the enormous financial resources invested in randomized controlled trials of anti-inflammatory therapies, intensivists still lack effective therapies targeting the inflammatory response to sepsis ***((Holmes et al,et al.,et al.,- 2003)***.

The use of dopamine or norepinephrine as first-line agent in septic shock treatment has recently been recommended ***((Dellinger et al,et al.,et al.,– 2004)***. Early recognition of dopamine resistant septic shock is very important and helpful for bettter screening of patients with a bad prognosis which in turn will help in guiding therapy and prediction of the economic view regarding the septic shock patients ***((Levy et al,et al.,et al.,- 2005)***.

AIM OF THE WORK

To know whether the cardiovascular response to dopamine is an early predictor of outcome in patients of septic shock.

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط
ة العربية وغيرها: مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة
دوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل:
ط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: Bold cinnatirB، 22 نقطة، خط اللغة
ربية وغيرها: 22 نقطة، الإنجليزية (الولايات
تحدة الأمريكية)

نسّق:عنوان 1, متوسط

نسّق:الخط: Dictum، 46 نقطة، خط اللغة العربية
يرها: 46 نقطة، مخفض بمقدار 5.3 نقطة

نسّق:مسافة قبل: 9 نقطة، تباعد الأسطر: تام
نقطة، إبقاء مع التالية، محاذاة الخط: خط
اسي، الموضع: أفقياً: أيسر، نسبة إلى: عمود،
ودياً: في السطر، نسبة إلى: فقرة، التفاف كامل

نسّق: المسافة البادئة: السطر الأول: 0"،
سافة قبل: 21 نقطة، تباعد الأسطر: تام 12 نقطة

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي،
52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها:
ق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها:
ق

SEPTIC SHOCK

In 1992, members of the American College of Chest Physicians (ACCP) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM) develped a set of consensus definitions for sepsis and related disorders. The consensus committee believed that standerized terminology would improve the ability of clinicians to make an early diagnosis of sepsis, provide for more relible reporting of the incidence and severity of sepsis, and facilitate early therapeutic interventions. In addition, they hoped that acceptance of the definitions would help to standerize research protocols and improve the dissemination and application of clinical information from subsequent studies ***(Levy ~~et al.,~~et al., 2003)***.

According to ACCP/SCCM consensus definitions, **systemic inflammatory response syndrome (SIRS)** is the body's response to various insults, both infectious and non infectious. Patients with two or more of these criteria are considered to have SIRS: (1) Temperature above 38˚C or below 36°C; (2)Heart rate above 90 beats/minute; (3)Respiratory rate above 20 breaths/minute or partial pressure of CO2 <32 mmHg; and (4) White blood cell (WBC) count greater than 12,000/µL or less than 4000/µL, or greater than 10% immature band forms ***(Levy ~~et al.,~~et al., 2003)***.

Sepsis is a SIRS in response to infection and its dignosis requires the presence of at least two SIRS criteria plus infection.

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا
طير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط
ة العربية وغيرها: مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة
دوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل:
ط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا
طير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية
يرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:عنوان 1, مسافة قبل: 0 نقطة، النقش: بلا
يل

نسّق:الخط: Bold cinnatirB، 22 نقطة، دون مائل،
ط الخط: تلقائي، خط اللغة العربية وغيرها: دون
ل، الإنجليزية (الولايات المتحدة الأمريكية)، دون
سع بمقدار / مكثف بمقدار

نسّق:الخط: Dictum، 46.5 نقطة، خط اللغة
ربية وغيرها: 46.5 نقطة، مخفض بمقدار 5.3
طة

نسّق:مسافة قبل: 9 نقطة، تباعد الأسطر: تام
نقطة، إبقاء مع التالية، محاذاة الخط: خط
اسي، الموضع: أفقياً: أيسر، نسبة إلى: عمود،
ودياً: في السطر، نسبة إلى: فقرة، التفاف كامل

نسّق: المسافة البادئة: السطر الأول: 0"،
سافة قبل: 21 نقطة، تباعد الأسطر: تام 12 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها:
نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها:
نقطة

نسّق:مسافة قبل: 21 نقطة، تباعد الأسطر: تام
نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها:
نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها:
نقطة

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي،
52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها:
ق

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها:
ق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

Introduction

While **severe sepsis** is more than just an inflammatory reaction to a bacterial infection. Instead, it is a vicious cycle of inflammatory changes, endothelial injury, and coagulation abnormalities. So, it is associated with one or more acute organ dysfunction, hypoperfusion, or sepsis-induced hypotention ***(Levy et al.,et al., 2003)***.

The **organ dysfunctions** were defined as present when any of the following criteria were met: creatinine increase >0.5 mg/dL, urine output <0.5 mL/kg/h, acute dialysis requirement at any time, decrease creatinine >50% with initial >2.0mg/dL (renal dysfunction), oxygen saturation <90% at any time, a PaO2/FiO2 ratio <300, need for mechanical ventilation (respiratory dysfunction), platelet count <100,000/µL, prothrombin time >15 secs, activated partial prothrombin tim >60 secs, international normalized ratio>1.5 (hematologic dysfunction), total bilirubin >4mg/dL (liver dysfunction), serum lactate level>1.5 mmol/L (metabolic dysfunction), systolic blood pressure <90 mm Hg, mean arterial pressure <70 mm Hg, need for vasopressors (cardiovascular dysfunction) ***(Shapiro et al.,et al., 2009)***.

Septic shock was defined as sepsis-induced hypotension despite fluid resuscitation in addition to the presence of perfusion abnormalities that may include, but not limited to, lactic acidosis, oliguria or an acute alteration in mental status. Patients receiving inotrope or vasopressor agents may no longer be hypotensive by the time they manifest hypoperfusion

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:مكثف بمقدار 1.0 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة، مكثف بمقدار 1.0 نقطة

نسّق:مكثف بمقدار 1.0 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة، مكثف بمقدار 1.0 نقطة

نسّق:مكثف بمقدار 1.0 نقطة

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

abnormalities or organ dysfunction, yet they would still be considered tohave septic shock ***(David ~~et al.,~~et al., 2008)***.

Fluid unresponsive hypotension was defined as: Systolic blood pressure of <90 mmHg, 40 mmHg drop in systolic blood pressure compared with baseline, mean arterial pressure (MAP) <65 mmHg (in adults), requiring inotropes or vasopressors, and unresponsive to a 20 to 40 mL/kg crystalloid fluid challenge ***(David ~~et al.,~~et al., 2008)***.

Septic shock that lasts for more than one hour and does not respond to fluid or pressor administration is called **refractory** septic shock ***(Sat Sharma and Mink, 2004)***.

SIRS criteria for sepsis alone have no additional associated mortality compared with infection without SIRS, whereas organ dysfunctions (ie, severe sepsis) and refractory hypotension (ie, septic shock) are associated with worse prognoses than those found in patients with infection without these conditions ***(Shaprio ~~et al.,~~et al., 2006)***.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is defined as the presence of altered function of two or more organs in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention (e.g. acute lung ingury, renal failure, and heart failure) ***(David ~~et al.,~~et al., 2008)***.

Bacteremia (the presence of viable bacteria in the blood) is not considered synonymous with sepsis because bacteremia is

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

often transient and asymptomatic, and also because viable bacteria in the blood are only found in about 50% of cases of severe sepsis and septic shock, whereas 20% to 30% of patients will have no microbial etiology identified from any source ***(Talan, 2006)***.

By these definitions sepsis, severe sepsis, and septic shock can be considered points describing increasing severity of an individual patient's systemic response to infection (Fig. 1) ***(Tsiotou ~~et al.,~~et al., 2005)***.

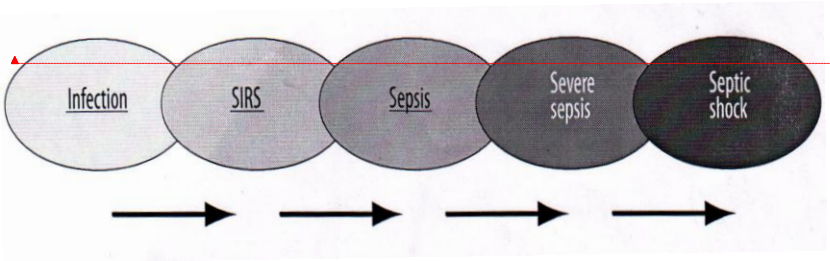

Figure (1): Septic shock represents the end of the spectrum of increasing inflammation and host response to infection ***(Tsiotou ~~et al.,~~et al., 2005)***.

*Epidemiology:

The incidence of severe sepsis and septic shock is difficult to determine accurately. There are an estimated 750,000 cases of severe sepsis leading to 215,000 deaths per year in the United States. The incidence in Europe appears to be >21% of all ICU admissions resulting from sepsis. Longitudinal data indicate that the incidence of sepsis continues to rise ***(Wenzel and Edmond, 2001)***.

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل
نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:الخط: 12 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:تسمية توضيحية, إلى اليسار، مسافة قبل: 0 نقطة، تباعد الأسطر: مفرد، النقش: بلا تظليل
نسّق
نسّق
نسّق
نسّق
نسّق
نسّق
نسّق
نسّق
نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق
نسّق
نسّق
نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

Introduction

The increasing incidence of sepsis is due to: Increased awareness and sensitivity for the diagnosis, the "graying" of the world′s population, increased use of aggressive invasive procedures in patient management and diagnosis, the emergence of antibiotic-resistant organisms, and the increasing prevalence of immunocompromised patients (eg. malignancy, AIDS, transplant recipients, use of cytotoxic and immunosuppressant agents and debilitating disorders such as diabetes mellitus, alcoholism and malnutrition) ***(Martin et al.,et al., 2003)***.

In addition to a mortality rate of 30–50% in adults, sepsis carries a substantial morbidity from secondary organ failure, which occurs in over one-third of patients. The most common organ failures are respiratory and renal ***(Martin et al.,et al., 2003)***.

Multiple studies have supported genetic contributions to infectious disease susceptibility. The septic response is a classic example of genetic influence modifying response to an environmental stimulus: the infectious insult ***(Holmes et al.,et al., 2003)***.

Most of the candidate genes hypothesized to influence the susceptibility to infection and the intensity of sepsis and septic shock are located on the highly polymorphic region of chromosome 6 known as the major histocompatibility complex (MHC) ***(Mark and Timothy, 2004)***.

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة

نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

These candidate genes include human leukocyte antigen (HLA) genes, TNF-α, TNF-ß (lymphotoxin A), IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) gene, the heat shock protein (HSP) gene, complement factor B, complement components; 24A, and 4B, IL-6 gene, IL-10 gene, CD-14 gene, TLR-4 gene, and TLR-2 gene ***(Mark and Timothy, 2004)***.

* Pathophysiology of septic shock:

The normal reaction to infection involves a series of complex immunologic processes. A potent, complex immunologic cascade ensures a prompt protective response to microbial invasion in humans. A deficient immunologic defense may allow infection to become established. However, an excessive or poorly regulated response may harm the host through a maladaptive release of endogenously generated inflammatory compounds ***(Tsiotou et al.,et al., 2005)***.

Sepsis is a complex process that involves the interplay between a number of microbial and host factors in the from of extensive triggering of the body's defense mechanisms by invading microorganisms. These defense mechanisms include a complex interaction between the immune, coagulation, and fibrinolytic systems. So, components of the reaction to sepsis include host and bacterial factors, cellular elements, cytokines and other mediators and hemostatic proteins ***(Tsiotou et al.,et al., 2005)***.

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 2.2 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:مسافة قبل: 21 نقطة، تباعد الأسطر: تام
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق
نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق
نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

~~Introduction~~

A- Host Factors:

Resistance to infection is the result of a number of host factors. The epithelial barrier provides an important first line of defense. This barrier may be breached by penetrating trauma or by alterations in mucosal defense that result from toxins or hemodynamic alterations. Factors that also prevent local infection include mucociliary flow in the respiratory tract, pH of body fluids, urine volume, secretory immunoglobulins ***(Tsiotou ~~et al.,~~et al., 2005)***.

The immune status of the host is an important consideration and it is a function of inherited and aquired components. Infections are more common in immunocompromised patients, alcoholics, malnourished individuals, the oncology population and in patients with diabetes mellitus ***(Tsiotou ~~et al.,~~et al., 2005)***.

Genetic factors of the host may also play a role. Genetic polymorphisms can be responsible for dissimilar responses to infection. Age, primary disease, exposures, interventions and invasive procedures are aquired risk factors for sepsis ***(Tsiotou ~~et al.,~~et al., 2005)***.

Lastly, gender also influences incidence and mortality of severe sepsis. The gender differences may be a function of androgen-induced immunodepression and differences in the sites of infections between the sexes ***(Moss, 2005)***.

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: مائل، خط اللغة العربية وغيرها: مائل

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:مكثف بمقدار 2.0 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، مكثف بمقدار 2.0 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، مكثف بمقدار 2.0 نقطة

نسّق:مكثف بمقدار 2.0 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

B- Bacterial Factors:

Microbes possess several virulance factors that facilitate their growth and contribute to the establishment of an infection. These include properties of their capsule or envelope, cell wall, and metabolic factors such as the production of exotoxins. For example, capsular polysaccharides of sertain strains of *Streptococcus pneumoniae* render the organism resistant to phagocytosis ***(Tsiotou et al.,et al.,- 2005)***.

C- Cellular Elements:

The human immune system is composed of adaptive and innate components. Although adaptive immunity (specialized B and T cells) contributes significantly to the overall immune response and provides protection against future encounters with organism, generation of a significant primary humoral or cellular immune response takes days to weeks; time that is unavailable to patient with severe sepsis ***(Tsiotou et al.,et al., 2005)***. Unlike the adaptive immune system, cellular elements of the innate immune system (macrophages, monocytes, endothelial cells, neutrophils, lymphocytes, and platelets) can respond instantly to the challenge. The stimulus for inflammation and coagulation can result from microbial invasion (exogenous injury) or direct tissue injury (endogenous injury) ***(Tsiotou et al.,et al.,- 2005)***.

Cellular receptors that recognize danger are called pattern recognition receptors (PRRs). These innate immune receptors

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل
نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: مائل، خط اللغة العربية وغيرها: مائل
نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: مائل، خط اللغة العربية وغيرها: مائل
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق
نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق
نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

can be functionally divided into *secreted* pattern recognition receptors (bind the microbial carbohydrates and flag the invaders for recognition by complement system), *endocytic* pattern recognition receptors (mediate the uptake and delivery of the pathogen into phagocytic vacuoles), and *signaling* pattern recognition receptors (recognize microbial-associated molecular pathways and activate one or more signal transduction pathways). Toll-like receptors represent an example for the signaling pathway pattern receptors that are involved in the response to lipopolysaccharides (LPS) and other microbial products ***(Ismail and Steven, 2009)***.

New families of receptors as nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) receptors appear to respond to both injury/pathogen-related signals and normal physiologic signals involved with apoptosis**.** These receptors recognize pathogen-associated microbial patterns (PAMPs), which are essential products of microbial physiology, which include lipopolysaccharides (Gram-negative bacteria), lipotechoic acid and peptidoglycan (Gram-positive bacteria), and zymosan (yeast) ***(Holmes ~~et al.,~~et al., 2003)***.

Macrophages represent the key recognition cells in the human host, since they are the first phagocytic cells to come in contact with the pathogens ***(Evans, 1996)***.

Excessive, unregulated, prolonged stimulation of thc macrophages leads to a vicious cascade of inflammatory mediator release (Fig. 2); these inflammatory mediators (e.g.

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

TNFα, IL1, and IL6) act synergistically to augment the inflammatory response ***(Tsiotou et al.,et al.,- 2005)***.

Neutrophils are central effector cells and produce a large number of agents (including proteases, cytokines, and toxic oxygen radicals) for the destruction of bacteria, and these are capable of inflicting damage to cells ***(Ismail and Steven,2, 2009)***.

Under normal conditions, interaction occurs between neutrophils and the endothelium. However, when activated systemically or when the endothelium is activated by cytokines, neutrophils are potential mediators of microvascular injury (Fig. 1–2). These changes result in occlusion of post-capillary venules causing tissue ischemia ***(Aldridge, 2002)***.

Neutrophil-derived proteases and toxic oxygen products can act synergistically on the endothelial surface, leading to endothelial injury, intercellular gap formation, and increased vascular permeability ***(Brown et al.,et al.,– 2006)***. In septic patients, a neutrophil dysfunction has been observed (immunosuppression) particularly in the late stages of sepsis, while at the same time they are still potent inflammatory cells causing an excessive, uncontrolled systemic inflammation leading to bystander tissue injury and organ dysfunction ***(Brown et al.,et al.,- 2006)***.

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل
نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق
نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق
نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

~~Introduction~~

The *microvascular endothelial cell* has been referred to as the "master regulator" of the hemostatic system. In fact, its regulatory properties extend beyond the hemostatic system to include blood flow and cell trafficking within the microcirculation ***(Hack and Zeerleder, 2001)***.

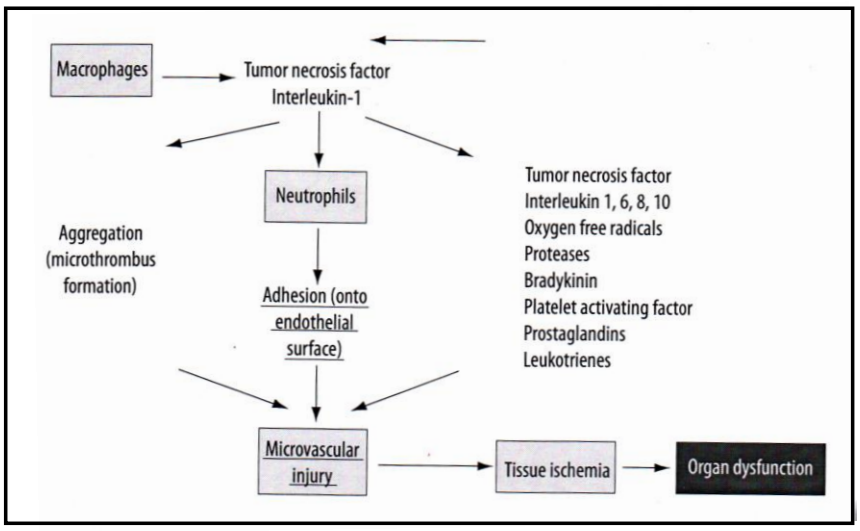

Figure (2): Role of macrophages and neutrophils in septic shock microvascular injury ***(Tsiotou ~~et al.,~~ et al., 2005)***.

Microvascular endothelial cell injury in sepsis is the result of the production of a variety of noxious substances: oxygen free radicals, arachidonic acid metabolites, products of anaerobic metabolism and lactic acidosis, complement activation, platelet aggregation, neutrophil activation, and monocyte production of cytokines. Endothelial changes are referred to as "activation of the endothelial cells" or as "malignant intravascular inflammation" which promote the formation and persistance of microvascular thrombi via tissue

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل

نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 2.2 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: 14 نقطة

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:مسافة قبل: 21 نقطة

يير رمز الحقل

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:الخط: 12 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 12 نقطة

نسّق:الخط: 12 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 12 نقطة

نسّق:الخط: 12 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 12 نقطة

نسّق:مسافة قبل: 21 نقطة، تباعد الأسطر: تام

نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: غامق

نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة

factor (TF) expression, downregulation of cell membrane thrombomodulin (TM), increased TM catabolism, decreased tissue plasminogen activator release, and increased synthesis and release of plasminogen inhibitor-1. Upregulation of endothelial cell adhesion molecules localizes inflammatory cells and platelets to areas of endothelial injury ***(Hack and Zeerleder, 2001)***.

Platelet sludging and microthrombi produce ischemia, increased microvascular permeability, profound vasodilation, fluid transudation, organ dysfunction and shock ***(Balk, 2000)***.

D- Cytokines and Other Mediators:

Once monocytes/macrophages have been activated, there is a response by fluid-phase elements. These include cytokines and activated components of the complement system.

Cytokines are a family of small proteins that are important for the orchestration of the host inflammatory response to infections which characterizes sepsis and septic shock. They are immunoregulatory peptides produced by the monocytes and the macrophages with a potent inflammatory action, mediating the immune/metabolic response to an external noxious stimulus and fueling the transition from sepsis to septic shock, multiple organ dysfunction syndrome, and/or multiple organ failure. They can be divided into pro-inflammatory [such as tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL) -1 and -8] and anti-inflammatory [such as IL-10] (Table 1) ***(Caladra et al.,et al., 2002)***.

نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: مائل
نسّق:يمين، الحدود: أعلى: (خطوط متصلة مزدوجة، تلقائي، 5.0 نقطة عرض الخط)، أسفل: (خط متصل فردي، تلقائي، 52.2 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، دون مائل، بلا تسطير، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: Dictum، 13 نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: 13 نقطة، مائل
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: مائل، خط اللغة العربية وغيرها: دون
نسّق:تباعد الأسطر: تام 12 نقطة
نسّق:مسافة قبل: 21 نقطة، تباعد الأسطر: تام نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الخط: 14 نقطة
نسّق:الحدود: أعلى: (خط متصل فردي، تلقائي، 52 نقطة عرض الخط)
نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: ق
نسّق:الخط: غامق، خط اللغة العربية وغيرها: ق
نسّق:مسافة قبل: 6 نقطة