

ΟΥΡΟΣΗΨΗ

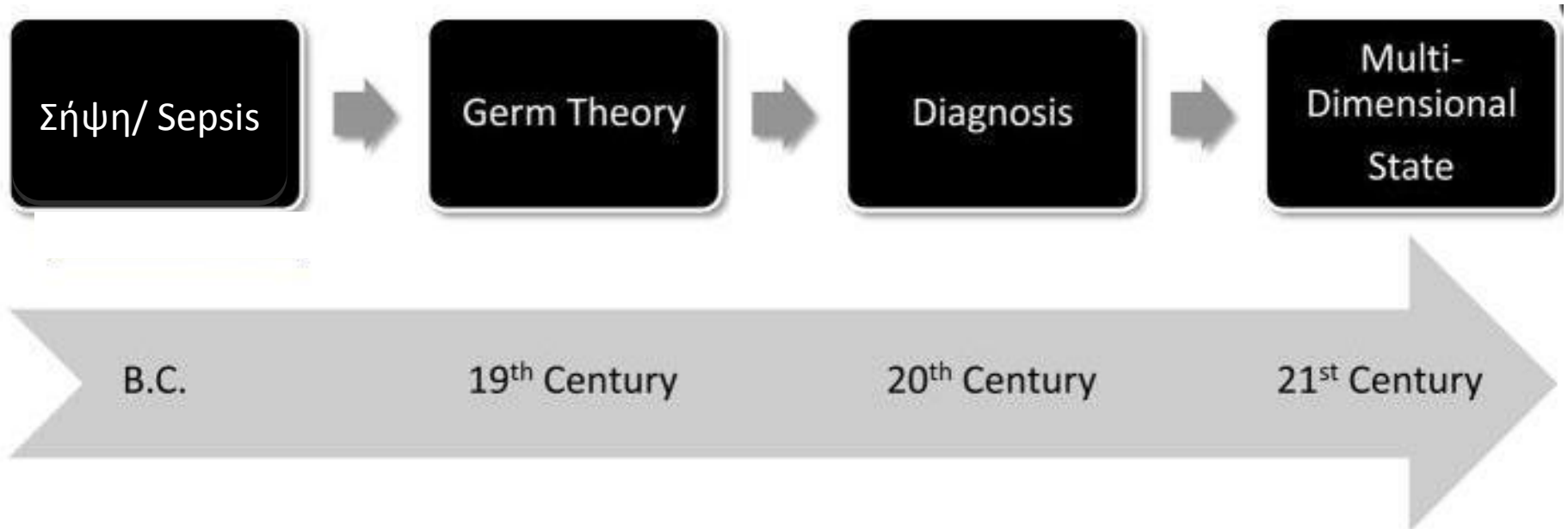
Ορισμός- Επιδημιολογία Αιτιολογία- Παθοφυσιολογία

ΛΙΒΑΔΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α΄

ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ



Ορισμοί

- Λοίμωξη:
Διήθηση ιστών του ξενιστή από μικρόβια
ή
φλεγμονώδης απάντηση του ξενιστή έναντι
μικροβίων ή τοξινών τους.
- Κατηγορίες μικροβίων
 - Βακτήρια (βάκιλλοι-κόκκοι)
 - Μύκητες
 - Ιοί
 - Παράσιτα

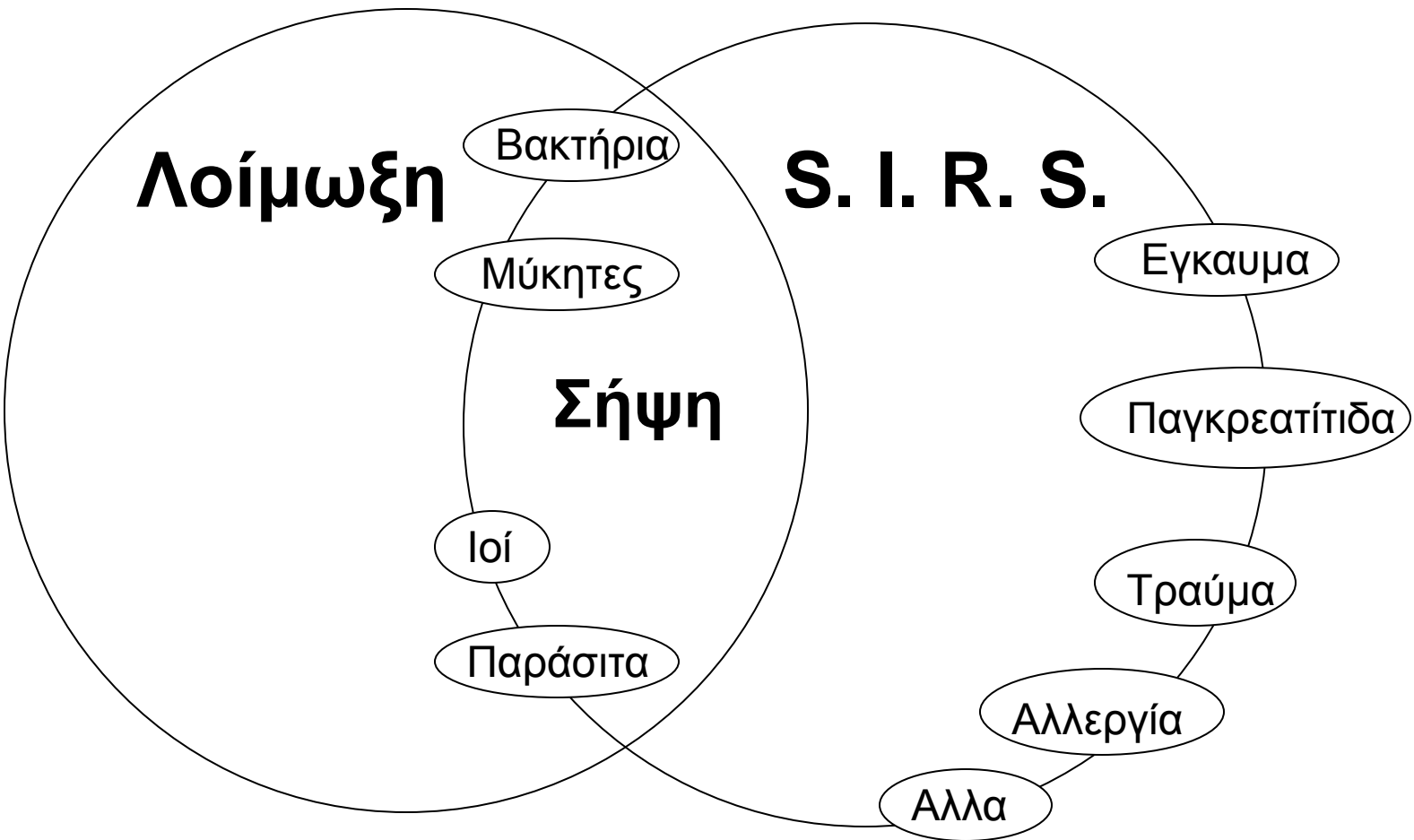
ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΗΨΗΣ

- Είναι η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού σε σοβαρή λοίμωξη. Η συστηματική αυτή απάντηση εκδηλώνεται με δύο ή περισσότερα από τα χαρακτηριστικά του SIRS.
- SIRS και συνυπάρχει πάντα λοίμωξη
- Ουροσήψη: Σήψη με εστία λοίμωξης στο ουροποιητικό ή/και στα ανδρικά γεννητικά όργανα

Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης (SIRS)

- Η διαπίστωση σε τουλάχιστον **2** από τα ακόλουθα σημεία
- Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$
- Σφύξεις $>90/\text{λεπτό}$
- Αναπνοές $>20/\text{λεπτό}$ ή $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$
- Λευκά αιμοσφαίρια >12000 ή <4000 κ.κ.χ
ή $> 10\%$ άωρες μορφές

Σήψη: Το SIRS μικροβιακής αιτιολογίας, μικροβιολογικά ή κλινικά τεκμηριωμένης.



**Μικροβιολογική τεκμηρίωση δεν συνεπάγεται απαραίτητα σήψη.
SIRS άλλης αιτιολογίας μπορεί να επιπλακεί από λοίμωξη.**

ΟΥΡΟΣΗΨΗ

Table 5.1: Clinical diagnostic criteria of sepsis and septic shock (5,6)

Disorder	Definition
Infection	Presence of organisms in a normally sterile site that is usually, but not necessarily, accompanied by an inflammatory host response.
Bacteraemia	Bacteria present in blood as confirmed by culture. May be transient.
Systematic inflammatory response syndrome (SIRS)	Response to a wide variety of clinical insults, which can be infectious, as in sepsis but may be non-infectious in aetiology (e.g. burns, or pancreatitis). This systemic response is manifested by two or more of the following conditions: <ul style="list-style-type: none"> - Temperature > 38°C or < 36°C - Heart rate > 90 bpm - Respiratory rate > 20 breaths/min or PaCO₂ < 32 mmHg (< 4.3 kPa) - WBC > 12,000 cells/mm³ or < 4,000 cells/mm³ or > 10% immature (band) forms
Sepsis	Activation of the inflammatory process due to infection.
Hypotension	Systolic blood pressure < 90 mmHg or a reduction of > 40 mmHg from baseline in the absence of other causes of hypotension.
Severe sepsis	Sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion or hypotension. Hypoperfusion and perfusion abnormalities may include but are not limited to lactic acidosis, oliguria or acute alteration of mental status.
Septic shock	Sepsis with hypotension despite adequate fluid resuscitation along with the presence of perfusion abnormalities that may include, but are not limited to lactic acidosis, oliguria, or acute alteration in mental status. Patients who are on inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive at the time that perfusion abnormalities are measured.
Refractory septic shock	Septic shock that lasts for > 1 h and does not respond to fluid administration or pharmacological intervention.

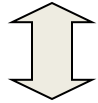
- **Σήψη (σηπτικό σύνδρομο): Λοίμωξη και SIRS**



- **Σοβαρή σήψη**

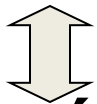
Ανεπάρκεια ≥ 1 οργάνου

- Πνέυμονες (ARDS) $PaO_2/FiO_2 < 200$ και διάμεσα διηθήματα στην Α/α
- Νεφροί: ΟΝΑ, ολιγουρία $< 0.5 \text{ ml/kg/ώρα}$ μετά την αποκατάσταση υγρών
- Μεταβολική οξέωση: $pH < 7.3$ ή έλλειμμα βάσης $> 5 \text{ mmol/l}$ και τιμή γαλακτικού $> 2X$ ανωτ. φυσιολ.
- Διαταραχή πήξεως: $AMΠ < 100.000$ ή $INR > 1.5$ ή ΔΕΠ
- ΚΝΣ: Οξεία μεταβολή του επιπέδου συνείδησης
- Οξεία ηπατική δυσλειτουργία



- **Σηπτική καταπληξία (shock)**

- Σοβαρή σήψη που συνοδεύεται από $\Sigma AP < 90 \text{ mmHg}$ (ή μείωση της $\Sigma AP > 40 \text{ mmHg}$) για > 1 ώρα παρά την επαρκή χορήγηση υγρών.



- **Πολυοργανική ανεπάρκεια (≥ 2 οργάνων) (MODS)**
- **Σηπτική καταπληξία που δεν ανταποκρίνεται**

**European
Association
of Urology
Guidelines**

2014 edition

eau European
Association
of Urology

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Criterion I	Proof of bacteraemia or clinical suspicion of sepsis.
Criterion II	Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$ Tachycardia ≥ 90 beats/min Tachypnoea ≥ 20 breaths/min Respiratory alkalosis $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mm Hg Leucocytes $\geq 12,000/\mu\text{l}$ or $\leq 4000/\mu\text{l}$ or band forms $>10\%$
Criterion III	Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) Heart, circulation Arterial systolic blood pressure ≤ 90 mm Hg or mean arterial blood pressure ≤ 70 mm Hg, ≥ 1 h despite adequate fluid- or vasopressure agents resuscitation Kidney Production of urine <0.5 ml/kg body weight/h despite adequate fluid resuscitation Lung $\text{PaO}_2 \leq 75$ mm Hg (breathing room air) or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ (assisted respiration) (PaO_2 , arterial O_2 -partial pressure; FiO_2 , inspiratory O_2 -concentration) Platelets Platelets $< 80,000/\mu\text{l}$ or decrease $\geq 50\%$ in 3 days Metabolic acidosis Blood-pH ≤ 7.30 or base excess ≥ 5 mmol/l; plasma-lactate ≥ 1.5 -fold of normal Encephalopathy Somnolence, agitation, confusion, coma

Sepsis	Criterion I + ≥ 2 criteria II Associated lethality: 2 criteria II – 7%; 3 criteria II – 10%; 4 criteria II – 17%
Severe sepsis	Criterion I + ≥ 2 criteria II + ≥ 1 criterium III Associated lethality: for each affected organ: +15–20%
Septic shock	Criterion I + ≥ 2 criteria II + refractory arterial hypotension ≤ 90 mm Hg Associated lethality: 50–80%

Πολυοργανική ανεπάρκεια (≥ 2 οργάνων) (MODS)

- Αναπνευστικό
- Καρδιαγγειακό
- Νεφρική λειτουργία
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Πηκτικότητα
- ΓΕΣ
- Μυοσκελετικό
- Μεταβολική-ανοσολογική
- ΚΝΣ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΗΨΗΣ

- 20.000.000 σηπτικοί ασθενείς ανά έτος παγκοσμίως με θνησιμότητα ~35%
 - 176-380 περιστατικά ανά 100.000/ χρόνο παγκοσμίως
 - 90 περιστατικά ανά 100.000/ χρόνο στην EU
- 20.000 θάνατοι/ ήμερα παγκοσμίως
- 2^η αιτία θανάτου (μετά το καρδιαγγειακό) παγκοσμίως
- 10^η αιτία θανάτου στις Η.Π.Α.
- Συνεισφέρει ή προκαλεί 30%-50% των ενδονοσοκομειακών θανάτων στις ΗΠΑ
- ~30.000 \$ / περιστατικό

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

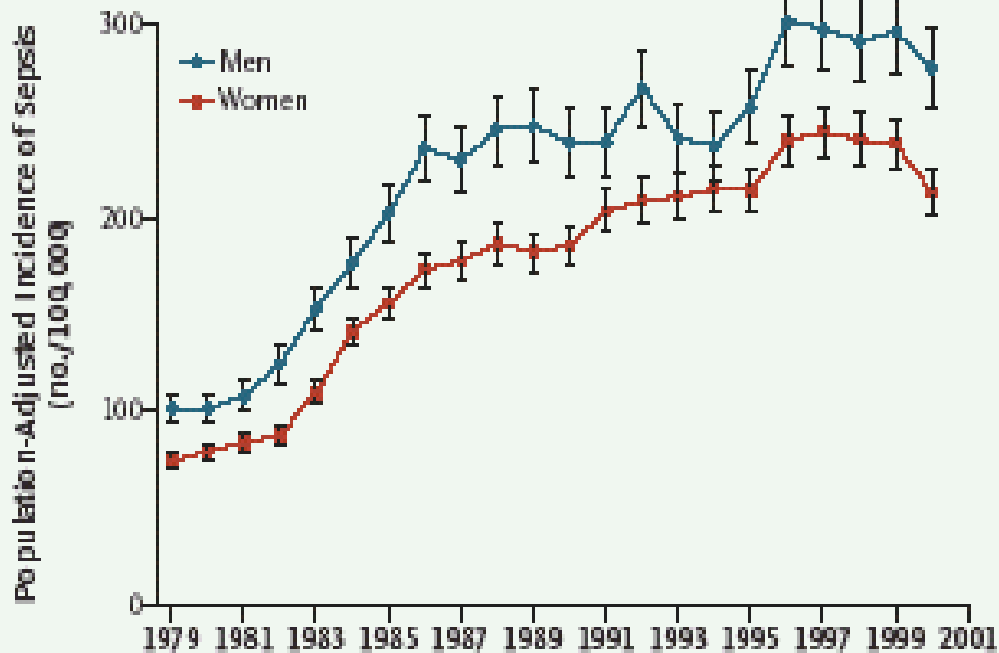


Figure 1. Population-Adjusted Incidence of Sepsis, According to Sex, 1979–2000. Points represent the annual incidence rate, and I bars the standard error.

Συχνότερο στους
Ανδρες

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Ποιο συχνή σε αγάμους, διαζευγμένους, χήρους



CHEST

Original Research

CRITICAL CARE MEDICINE

Marital Status and the Epidemiology and Outcomes of Sepsis

Christopher W. Seymour, MD; Theodore J. Iwashyna, MD, PhD; Colin R. Cooke, MD, MSc; Catherine L. Hough, MD, MSc; and Greg S. Martin, MD, MSc, FCCP



FIGURE 1. Diagram of cohort construction. SID = State Inpatient Database.

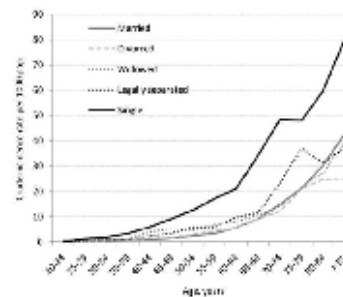


FIGURE 2. Crude incidence rate of hospitalization for sepsis among married, widowed, legally separated, divorced, and single subjects across age groups. Single subjects are shown as black line, legally separated as dotted dark grey line, widowed subjects are depicted as dotted light grey line, divorced subjects as dashed light grey line, and married subjects as solid grey line. Incidence rate is reported per 1,000 population.

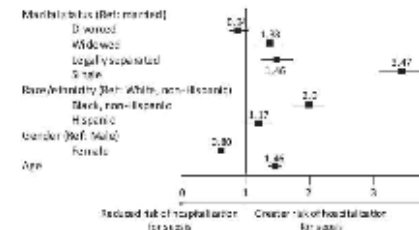
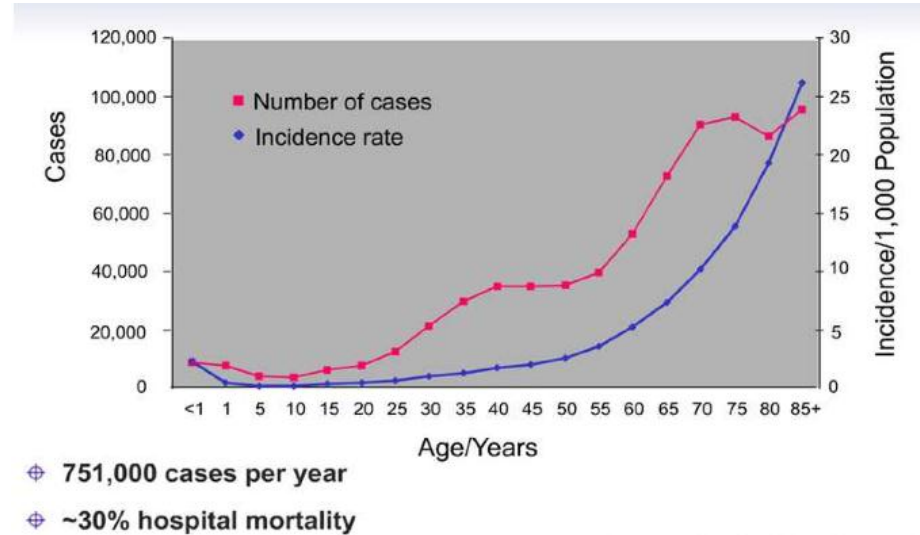
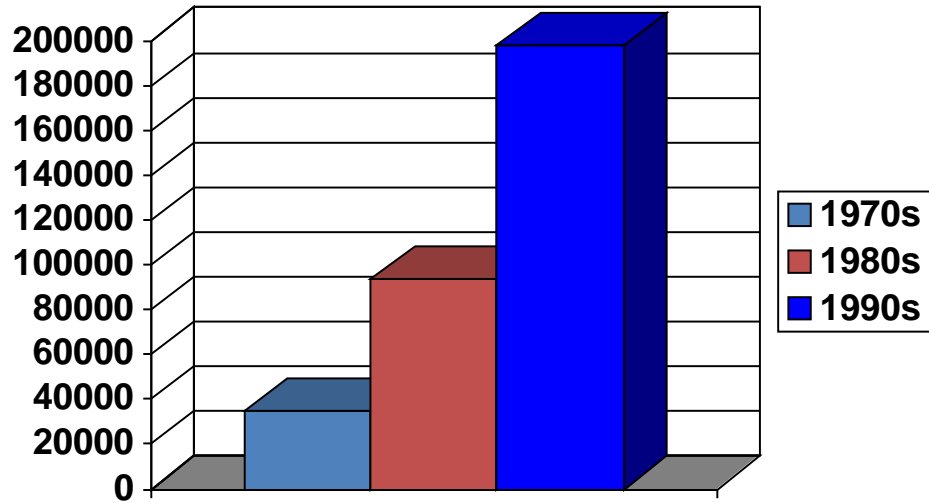


FIGURE 3. Incidence rate ratios (IRRs) of hospitalization for sepsis in New Jersey, 2006. Estimates for rate ratios are adjusted for age, race, sex, and marital status. Single, widowed and divorced subjects, black non-Hispanics, Hispanics, and those with advanced age are at greater risk for hospitalization for sepsis. Point estimates for IRRs are displayed as open symbols (unless supplement), and line constitutes the 95% CI.

“Hospitalization for sepsis is more common among single, widowed, and legally separated individuals, independent of other demographic factors...We observed that single men and women and divorced men had greater odds of in-hospital mortality compared with married men”

Σοβαρή σήψη (ΗΠΑ)



Angus, et al. CCM 2001;29:1303-1310.

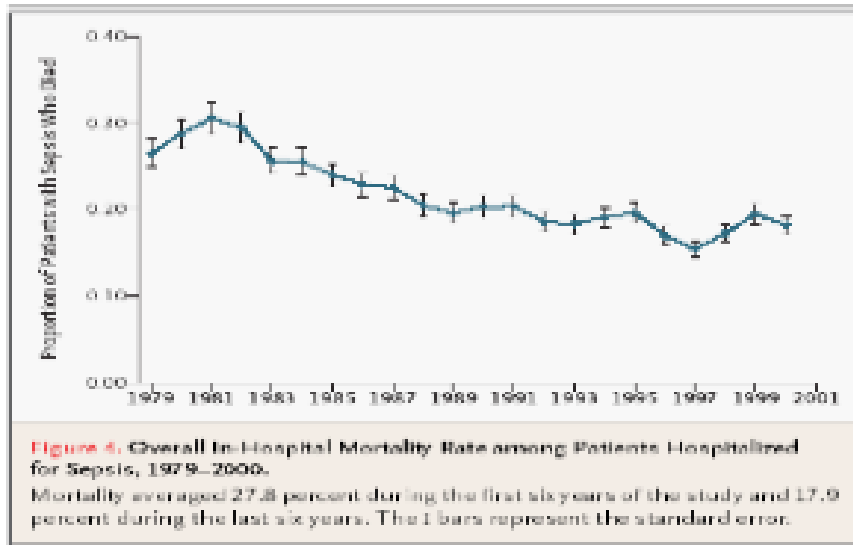
Συχνότητα των περιστατικών αυξάνεται



Angus et al. CCM 2001

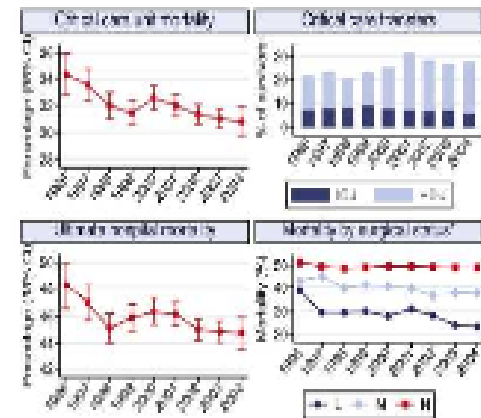
Σοβαρή Σηψη

Martin, USA, 1979-2000



Harrison, UK, 1996-2004

Figure 3



Source: Harrison et al. *Journal of the American College of Surgeons*, 2006; 102: 100-106. Copyright © 2006 by the American College of Surgeons. All rights reserved. DOI: 10.1053/j.jamcollsurg.2005.08.001

- Η θνητότητα μειώνεται



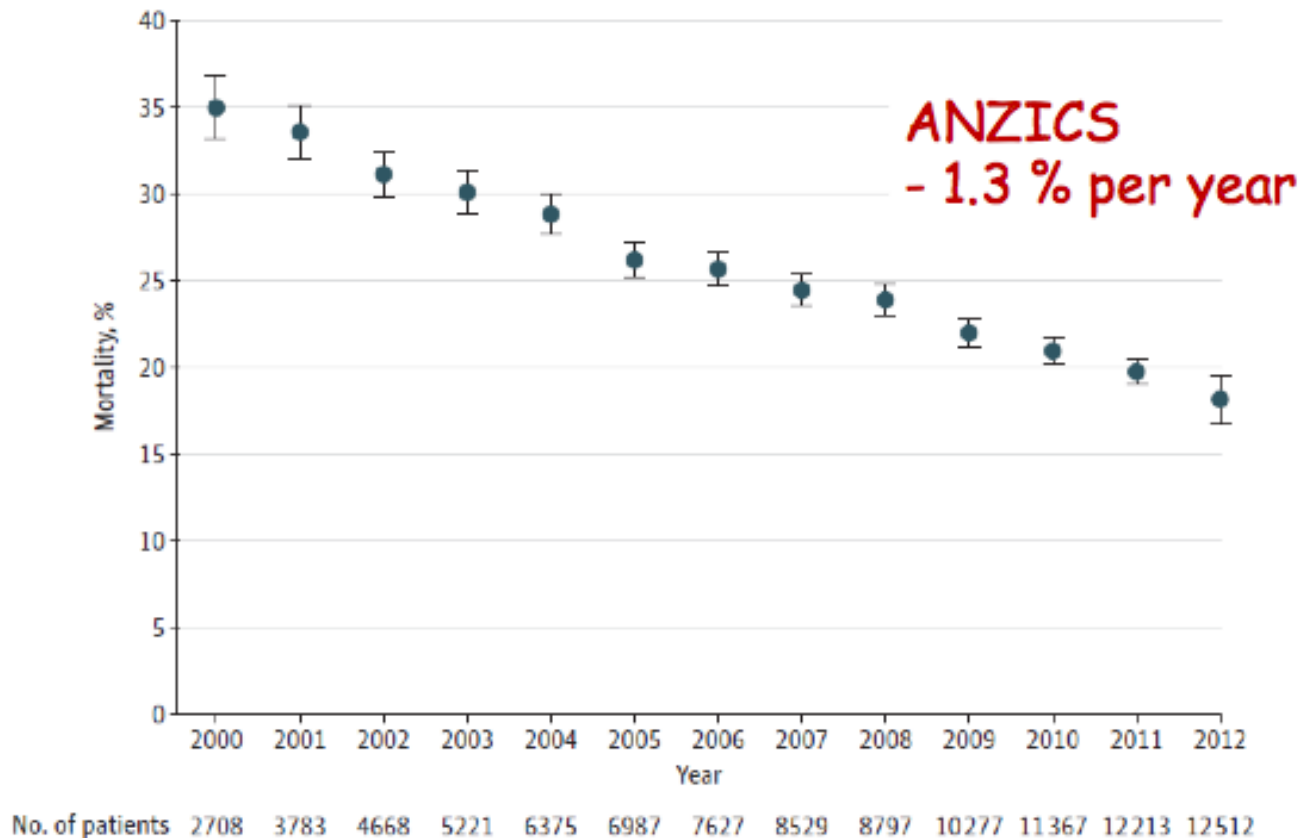
Σοβαρή Σηψη

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012

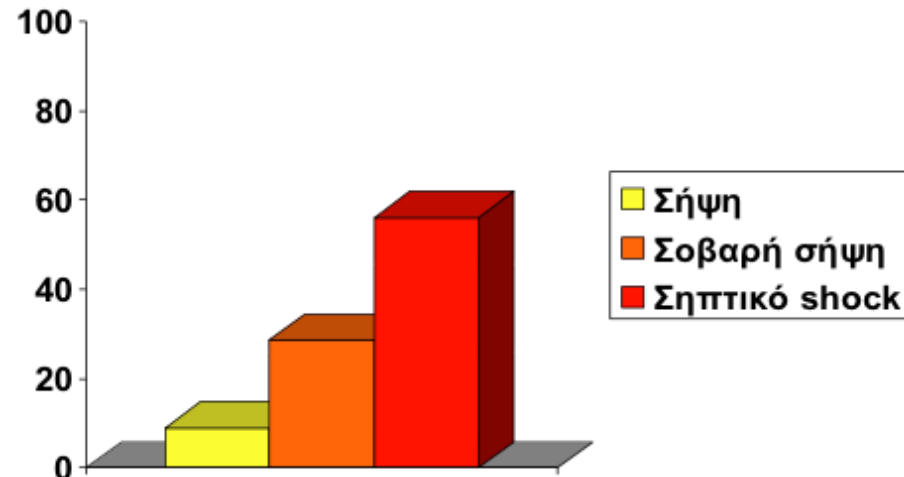
Kirsi-Majja Kaukonen, MD, PhD, EDIC; Michael Bailey, PhD; Satoshi Suzuki, MD; David Pilcher, FCICM;

Figure 1. Mean Annual Mortality In Patients With Severe Sepsis



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Απλή ή Ανεπίπλεκτη Σήψη
 - Θνητότητα 28.3% - 41.1%
 - Λοίμωξη αναπνευστικού 45%
 - Ενδοκοιλιακή λοίμωξη 19-32%
 - **Λοίμωξη Ουροποιητικού 9-31%**
- ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ
 - Θνητότητα 20-42%
 - Λοίμωξη Αναπνευστικού (50%)
 - Ενδοκοιλιακή λοίμωξη (24%)
 - **Λοίμωξη Ουροποιητικού (5-7%)**



Kumar et al. Crit Care Med 2006
Moreno et al. Int Care Med 2008

Σοβαρή Σήψη και MODS

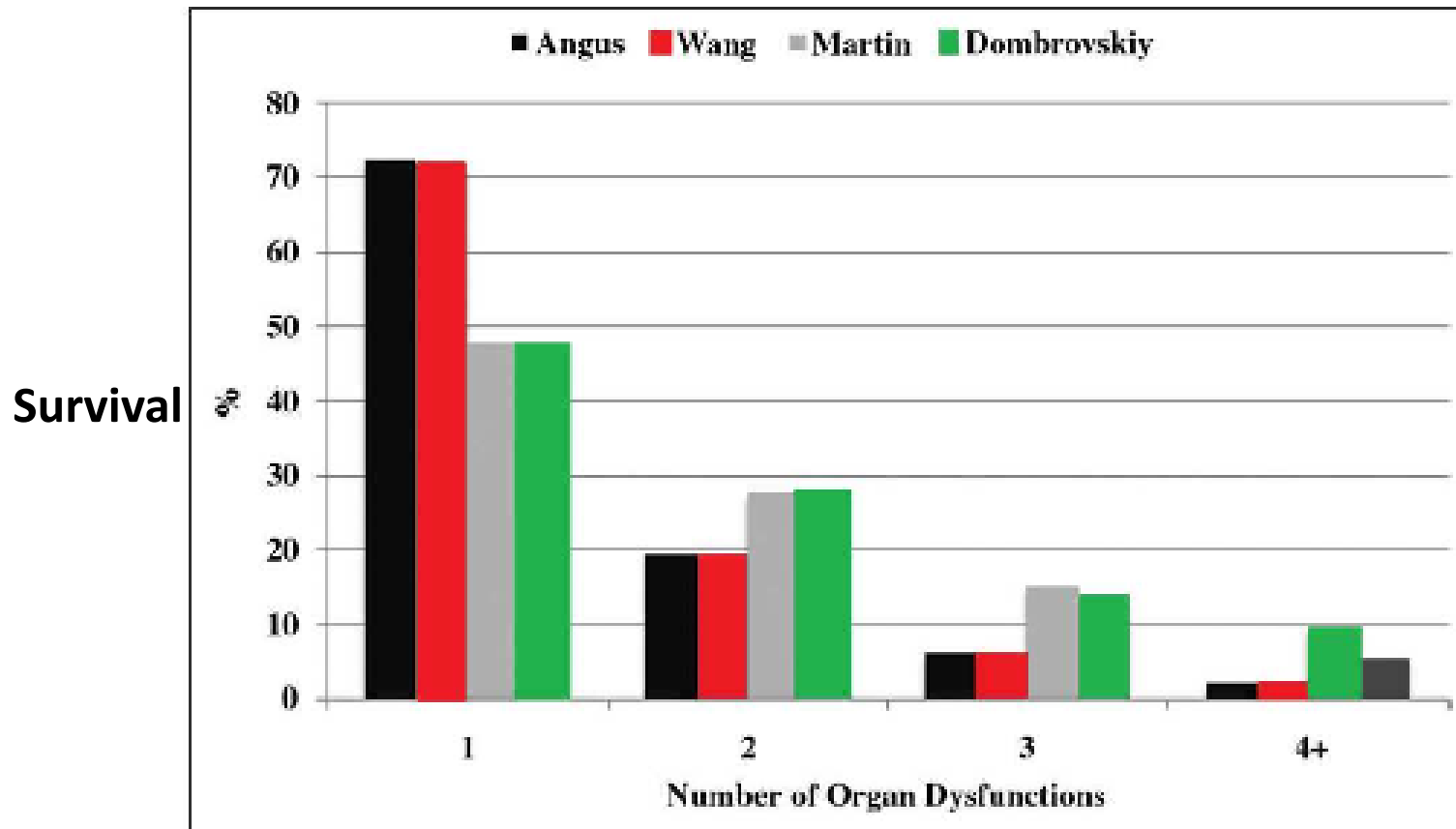


Figure 3. Number of organ dysfunctions by methods of *International Statistical Classification of Diseases, 9th Edition (ICD-9)*, abstraction.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

- ΑΙΤΙΕΣ ΟΥΡΟΣΗΨΗΣ

- Αποφρακτική ουροπάθεια 78%

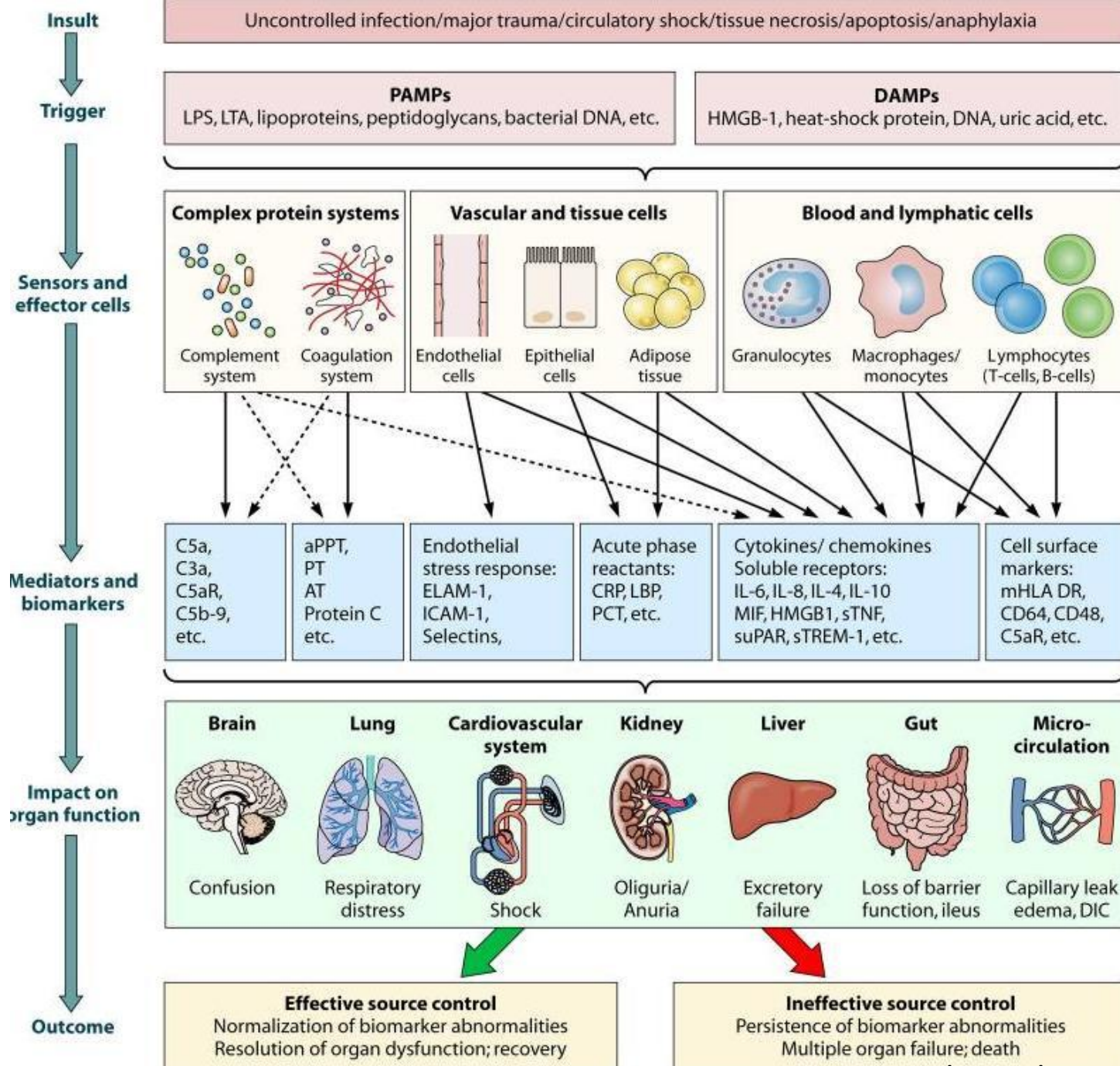
- Λιθίαση 68%
- Όγκοι 21%
- Εγκυμοσύνη 5%
- Ανωμαλίες ουροποιητικής οδού 5%
- Ιατρογενές 4%

- Ουροπάθειες με σημαντική ουροδυναμική επίδραση 22%

- Μετά από χειρισμούς στο ουροποιητικού 17%

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΗΨΗΣ

Παρότι τα μικρόβια αποτελούν τον υποκείμενο παράγοντα , η αντίδραση σε αυτά από τον οργανισμό είναι που οδηγεί σε αυτήν την κατάσταση, αρχικά με υπερφλεγμονώδη αντίδραση και έπειτα με αντιφλεγμονώδη αντίδραση οδηγώντας σε ανοσοκαταστολή. Επίσης επηρεάζονται και άλλα βιολογικά συστήματα όπως το ενδοκρινικό, η πήκτικότητα και το αυτόνομο νευρικό σύστημα.



Παθοφυσιολογία

- με την επιμόλυνση (χειρουργική επέμβαση, τραύμα ή λοίμωξη)
- εισαγωγή ξένων σωμάτων (καθετηριασμός)
- Ανοσοκαταστολή

Το μικρόβιο νικά τους τοπικούς αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή.

- Ανατομικοί φραγμοί
- Πολυμορφοπύρηνα
- Ιστικά μακροφάγα

Έκλυση αντιγόνων

LPS – ενδοτοξίνη (gram -)

Πεπτιδογλυκάνη – λιποτειχοϊκά οξέα (gram +)

Εξωτοξίνες (SPEA)

Υπεραντιγόνα

Μόρια προσκόλλησης (φιμπρονεκτίνες-αγκυρίνες)

Το ανοσοποιητικό ενεργοποιείται από έκλυση αντιγόνων όπως ενδοτοξίνες ή LPS τα οποία προσκολλούνται στους Toll-like receptors (TLRs). Υπάρχουν τουλάχιστον 10 TLRs στους ανθρώπους και έχουν διαφορετική ειδικότητα ως προς παράγοντες από ιούς, μύκητες ή βακτήρια, και είναι οι γενετικοί πολυμορφισμοί τους που προδιαθέτουν για το Shock με Gram (-) παθογόνα.

Παθοφυσιολογία

Ο οργανισμός επιστρατεύει εφεδρείες με την:

- Απελευθέρωση κυτταροκινών (IL1α, IL6, TNF, IFN) που ενεργοποιούν εκ νέου το ανοσοποιητικό
- Ελευθέρωση NO, προτεασών, και μορίων που δημιουργούν πόρους για την εξόντωση των βακτηρίων. Το NO είναι υπεύθυνο για την αγγειοδιαστολή και την αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα.
- Χημειοταξία που έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία παραπάνω T-helper κυττάρων

Παθοφυσιολογία

Το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο όχι μόνο επιτρέπει την προσκόλληση και μετανάστευση των ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων αλλά γίνεται πορώδες σε μεγάλα μόρια όπως οι πρωτεΐνες και έτσι προκαλείτε οίδημα στους ιστούς.

Μετατροπές στην πήξη με την αύξηση προπηκτικών παραγόντων (TF και PAI I), και μείωση στην κυκλοφορία των παραγόντων πήξης, όπως της AT III και APC

Παθοφυσιολογία

- **Προσταγλανδίνες** (αγγειοδιαστολή)
 - PGE2
 - Προστακυκλίνη
- **Ενεργοποίηση παραγόντων πήξης**
 - PAF
 - NO (ενδοθηλιακή βλάβη)
 - DIC
- **Καταρράκτης συμπληρώματος**
- **Πυρετός**
 - Αυξάνει τη φαγοκυτταρική και μικροβιοκτόνο δράση των ουδετεροφίλων.
 - Κυτταροτοξική δράση των λεμφοκυττάρων
 - Βακτήρια δυσκολεύονται να πολ/στούν και αυτολύονται σε υψηλές θερμοκρασίες

Παθοφυσιολογία

Φλεγμονή και Οργανική ανεπάρκεια

Μέσω της αγγειοδιαστολής και της αυξημένης διαβατότητας τριχοειδών η σήψη καταλήγει σε μείωση του κυκλοφοριακού όγκου

- Υποογκαιμία – Υπόταση
- Διαστολή αρτηριακού σκέλους και μείωση φλεβικής επιστροφής
- Μειωμένη αύξηση της καρδιακής παροχής
- Μείωση καρδιακής αποδοτικότητας- ανακατανομή αίματος
- Μειωμένη αύξηση της πρόσληψης οξυγόνου
- Παραγωγή γαλακτικού οξέος
- Υποάρδευση ιστών
- SHOCK

Παθοφυσιολογία

Η μειωμένη οξυγόνωση των ιστών γίνεται ακόμα χειρότερη με το περιτριχοειδικό οίδημα. Το οξυγόνο πρέπει να διαχυθεί σε μεγαλύτερη απόσταση για να φτάσει στα κύτταρα. Έπισης υπάρχει μια μείωση στην διάμετρο των τριχοειδών από το οίδημα και αυτό προδιαθέτει σε μια προθρομβωτική κατάσταση που έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία μικροθρόμβων στα τριχοειδή.

Τα επίπεδα ενέργειας των κυττάρων πέφτουν όσο ο μεταβολισμός υπερέχει της παραγωγής. Ωστόσο ο κυτταρικός θάνατος είναι ασυνήθιστος στην σήψη, που σημαίνει ότι τα κύτταρα απλά μπαίνουν σε “αναστολή λειτουργίας”. Αυτό εξηγεί την γρήγορη ανάνηψη όταν απέλθουν τα σοβαρά συμπτώματα, όπως η ανουρία και η υπόταση.

- Η νοραδρεναλίνη ενεργοποιεί τους α_2 υποδοχείς στην μεμβράνη των μακροφαγων για την έκλυση TNF- α , ενώ η ενεργοποίηση των β -υποδοχέων αναστέλει την έκλυση προ-αντιφλεγμονωδών κυτοκινών
- Αυτές οι κυτοκίνες διεγείρουν υποθαλαμικά κέντρα ενεργοποιώντας το συμπαθητικό και τον άξονα υποθαλαμου-υποφυσης-επινεφριδίου ενεργοποιώντας την έκφραση της κορτιζολης η οποία οδηγεί σε μια αντιφλεγμονώδη απάντηση με την suppression του Nuclear factor- κ B και με την αυξηση της IL-4 και IL10.
- Το παρασυμπαθητικό μέσω της Ach μειώνει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η TNF- α , HMGB1

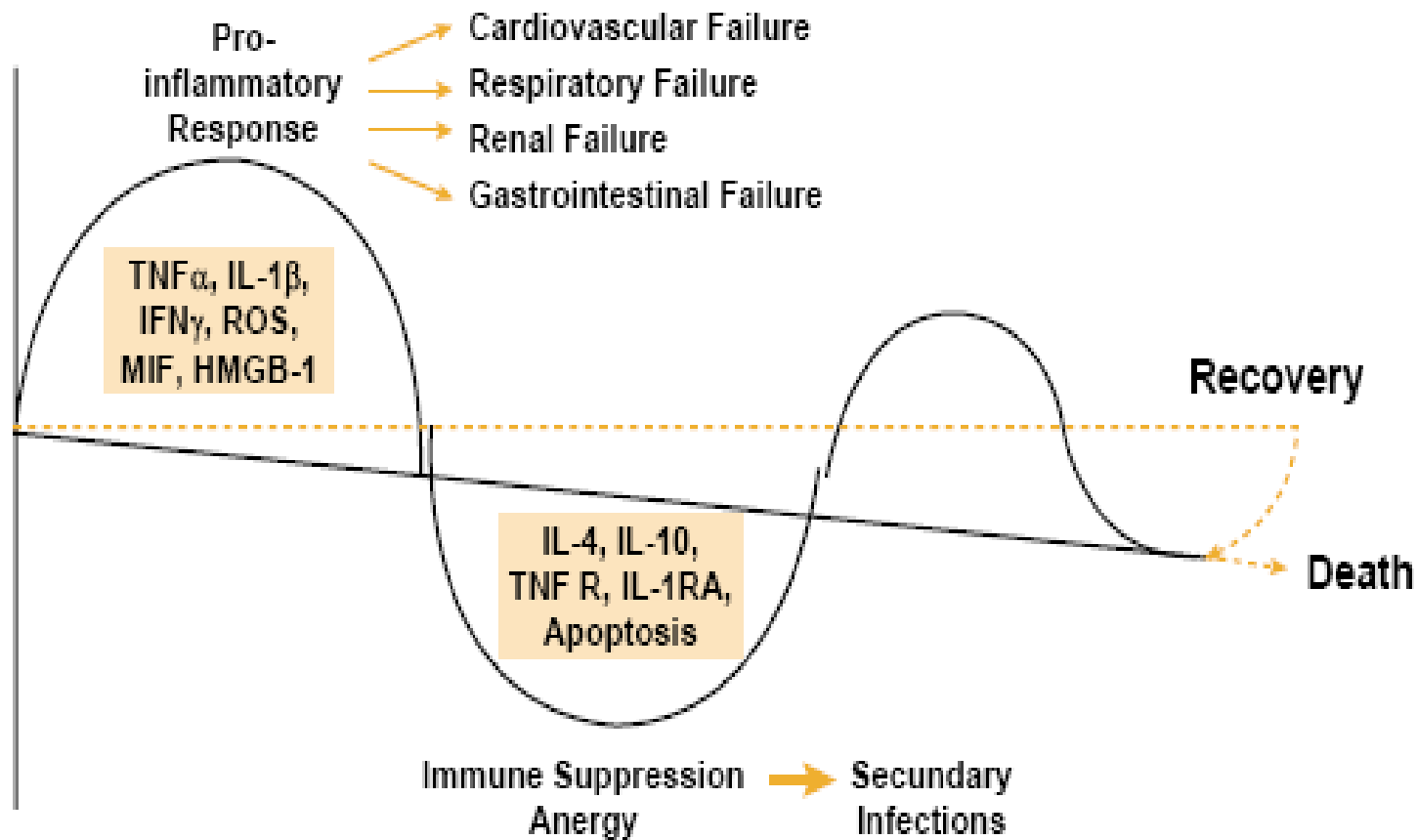


Figure 2. The immunological response during sepsis. ROS, reactive oxygen species. For other abbreviations, see text.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στην ουροσήψη οι ασθενείς προσβάλλονται από μικρόβια που προκαλούν οξεία φλεγμονή στις ουροφόρους οδούς και στο ανδρικό γεννητικό σύστημα, που είναι αποτέλεσμα κυρίως απόφραξης αλλά και άλλων αιτίων και η σήψη είναι μια συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού τους στην λοίμωξη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

- Σύνδρομο καρδιαγγειακής ανεπάρκειας.
- Αγγειοδιαστολή αρχικά (1^η φάση)
 - ↓ αγγειακών αντιστάσεων
 - ↑ καρδιακής παροχής (αντιρροπιστική)
 - Ανταπόκριση σε χορήγηση υγρών
- Τελικά αγγειοσύσπασση – ισχαιμική βλάβη οργάνων
- Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής (capillary leak)

Παθοφυσιολογία

- Το μικρόβιο νικά τους τοπικούς αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή.
 - Ανατομικοί φραγμοί
 - Πολυμορφοπύρρηνα
 - Ιστικά μακροφάγα

Εκλυση αντιγόνων

- LPS – ενδοτοξίνη (gram -)
- Πεπτιδογλυκάνη – λιποτειχοϊκά οξέα (gram +)
- Εξωτοξίνες (SPEA)
- Υπεραντιγόνα
- Μόρια προσκόλλησης (φιμπρονεκτίνες-αγκυρίνες)
- Ο οργανισμός επιστρατεύει εφεδρείες
- Απελευθέρωση κυτταροκινών (IL1a, IL6, TNF, IFN)
- Χημειοταξία