นิพนธ์ต้นฉบับ

Sepsis in Urology

สาธิต ศิริบุญฤทธิ์ พ.บ.

บทคัดย่อ

Sepsis ในศัลยกรรมระบบปัสสาวะนั้น คือภาวะที่มีการรุกรานของเชื้อก่อโรค (pathogen) เข้าสู่ร่างกาย และมีการตอบสนองอย่างซับซ้อน (complex response) ด้วยการสร้าง endogenous mediators มาเกี่ยวข้องกับเหตุการณ์นี้ ซึ่งทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย การดำเนินของโรคจะเริ่มจาก sepsis ไปเป็น severe sepsis และ septic shock ซึ่งเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากขึ้น การรู้ถึงลักษณะของอาการ (symptoms), อาการแสดง (signs) และการดูแลรักษาอย่างทันท่วงทีย่อมจะมีผลในการรักษาและการพยากรณ์โรคที่ดี ในบทความนี้จะกล่าวถึง นิยาม, ระบาดวิทยา, สาเหตุ, กลไกการดำเนินโรค, การแบ่งระดับของ sepsis, ปัจจัยการเกิด sepsis, อาการทางคลินิก, การส่งตรวจ และการรักษาในเบื้องต้น

Key words : Sepsis, Urology, Pathophysiology, Treatment

หน่วยศัลยศาสตร์ยูโรวิทยา กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทนำ (introduction)

Sepsis ในศัลยกรรมระบบปัสสาวะ (urosepsis) นั้นเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างทันท่วงที เพราะถ้าช้าไปอาจเกิดผลแทรกซ้อนที่ตามมาได้ซึ่งรุนแรงที่สุดคือการเสียชีวิตของผู้ป่วย ในบทบาทของศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะการเข้าใจถึงพยาธิสภาพและการให้การรักษาเบื้องต้นในช่วงวิกฤตที่ถูกต้องเป็นสิ่งสำคัญไม่ด้อยไปกว่าการผ่าตัดรักษา ในบทฟื้นวิชานี้จะกล่าวถึง urosepsis ในทุกแง่มุมเพื่อการนำไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำนิยาม (definition)

Urosepsis คือ ภาวะที่มีการรุกรานของเชื้อก่อโรค (pathogen) เข้าสู่ร่างกาย และมีการตอบสนองอย่างซับซ้อน (complex response) ด้วยการสร้าง endogenous mediators[1] มาเกี่ยวข้องกับเหตุการณ์นี้ซึ่งทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย การดำเนินของโรคจะเริ่มจาก sepsis ไปเป็น severe sepsis และ septic shock ซึ่งเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากขึ้น

ระบาดวิทยาของ sepsis (epidemiology of sepsis)

จากข้อมูลของ CDC ประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานอุบัติการณ์ของ sepsis ประมาณ 750,000 รายต่อปี และนำไปสู่การเสียชีวิตประมาณ 250,000 รายต่อปี โดยจะพบในผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี) มากกว่าในวัยอื่น และกว่าร้อยละ 50 มีสาเหตุจากการติดเชื้อในระบบปัสสาวะ (urinary tract infection)[2]

สาเหตุของ urosepsis (etiology of urosepsis)

Urosepsis เกิดจาก Gram-negative bacteria (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Escherichia coli* ร้อยละ 52 นอกนั้นเกิดจาก *Enterobacteriaceae* spp. ร้อยละ 22 และ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 4), Gram-positive bacteria (เช่น *Enterococcus* spp. ร้อยละ 5 และ *Staphylococcus aureus* ร้อยละ 10) และเชื้ออื่นในการติดเชื้อในโรงพยาบาลซึ่งทำให้เกิด urosepsis (ร้อยละ 1) ซึ่งมักเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายตัว (multidrug resistant bacteria เช่น *Pseudomonas aeruginosa*)

Pathophysiology

Sepsis เกิดจากการรุกรานของเชื้อก่อโรค หรือส่วนประกอบของเชื้อก่อโรค เช่น สารซึ่งประกอบอยู่ที่ cell wall ของแบคทีเรีย เช่น lipopolysaccharide (LPS) โดยเฉพาะ lipoid A ซึ่งเป็น endotoxin ที่อยู่นอก membrane ของ Gram-negative แบคทีเรีย หรือ peptidoglycan, teichoic และ lipoteichoic acids ของ Gram-positive แบคทีเรีย หรือ toxin เช่น toxic-shock-syndrome-toxin 1 และ *Staphylococcus aureus* toxin A ซึ่งสารที่ได้กล่าวมาข้างต้นนี้จะจับกับ receptors และ co-receptors เช่น CD 14, toll-like receptors TLR2 และ TLR4, CD18 (Beta 2 integrins) และ selectins ซึ่งอยู่บนพื้นผิวของ monocyte/macrophages, neutrophils และ endothelial cells ซึ่งจะก่อให้เกิด intracellular signaling molecules เช่น NF-kB และ protein kinase C ซึ่ง intracellular signaling molecules นี้จะไปกระตุ้นให้เกิดการสังเคราะห์และปลดปล่อย endogenous mediators หลายตัวเช่น cytokines เช่น interleukin (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF) และ platelet-activating factor (PAF) ซึ่ง pro-inflammatory และ anti-inflammatory mediators เหล่านี้มักจะถูกปลดปล่อยออกมาจากตำแหน่งที่มีการอักเสบและเป็นสาเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมากทั้งผลเฉพาะที่ (local effect) และทั้งระบบร่างกาย (systemic effect) ผ่าน mediators ต่างๆ เช่น chemokines, prostraglandins, thromboxanes, leukotrienes และ endogenous vasodilators nitric oxide (NO)[3]

TNF-alfa และ IL-1 เป็น primary pro-inflammatory cytokine และมี biological activities ที่เหมือนกัน[4] ทั้งสองตัวจะไปเปลี่ยนแปลงศูนย์ควบคุมอุณหภูมิของร่างกายที่ hypothalamus ซึ่งเป็นผลให้เกิดไข้ในผู้ป่วย และยังมีผลต่อ formation reticularis ที่ก้านสมองซึ่งเป็น sleeping-waking center ซึ่งจะทำให้เกิดความผิดปกติในการนอนและ comatose และยังทำให้เกิดการปลดปล่อยของ ACTH ใน hypophysis ด้วย

กระตุ้นผ่าน hematopoietic growth factors จะออกฤทธิ์กับไขกระดูก (bone marrow) กระตุ้นให้มีการสร้าง neutophils และปลดปล่อย neutophils ที่เก็บไว้ ซึ่งเป็นผลให้เกิด peripheral leukocytosis และการเพิ่มจำนวนของ immature neutophils (bands) ผลต่อมาจะกระตุ้นให้

neutophils นั้นเกิด phagocytosis อย่างรวดเร็วและผลิต bactericidal agents หลายตัวเช่น proteases และ oxygen radicals

กระตุ้น B และ T lymphocytes และสังเคราะห์ antibodies และ cellular immune reactions มากขึ้น อย่างไรก็ตามถ้าภาวะ sepsis เป็นต่อเนื่องยาวนาน (persist) ร่างกายจะกลับเข้าไปสู่ภาวะ anti-inflammatory immunosuppressive stage หรือที่เรียกว่า transient immune paralysis เนื่องจากมีการ apoptosis ของ B cells, CD4 helper cell และ follicular dendritic cells[5]

ภายในตับ (liver) จะมีการกระตุ้นการสังเคราะห์ acute-phase proteins เช่น C-reactive protein (CRP), complement factors และ alfa 1-antitripsin

กล้ามเนื้อ (muscle) จะมีการสลาย proteins และเพิ่ม protein catabolism และปลดปล่อย amino acids ซึ่งจะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์ antibody ของร่างกาย

ในหลอดเลือด (vascular) จะมีการกระตุ้น vascular endothelial cells ซึ่งจะผลิต cytokines เช่น PAF และ NO และยังมีการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability โดย vascular endothelial injury และ endothelial detachment ยังมีการเพิ่มการสังเคราะห์ cell-surface molecules ซึ่งจะทำให้เกิดการเพิ่มการจับของ neutophils กับ endothelium และยังเกิดการเพิ่มขึ้นของ pro-coagulatory activity บน endothelial cells และ เพิ่มการสังเคราะห์ plasminogen activator inhibitor และกระตุ้น complement และ blood coagulation systems ซึ่งผลทั้งหมดนี้ทำให้เกิด microcirculatory failure, tissue hypoxia, organ ischemia และในที่สุด organ failure[6]

ในทางกลับกัน IL-4 และ IL-10 ซึ่งเป็น anti-inflammatory cytokines เนื่องจากจะไปยับยั้งการผลิตของ IL-1 และ TNF[7]

บทสรุปของกลไกต่างๆ ข้างต้นจะทำให้เกิด sepsis, severe sepsis และ septic shock ซึ่งทั้งหมดเกิดจากเหตุการณ์ดังต่อไปนี้

1. ระบบการไหลเวียนของผิวหนังและอวัยวะภายในแย่ลงร่วมกับการลดลงของ arterial-venous oxygen gradient ซึ่งเกิดจาก by-passing the capillaries จาก multiple shunts, การสะสมของ lactate (metabolic acidosis) และ anoxia

2. การกระตุ้นของ compliment และกลไก blood coagulation

3. การกระตุ้นของ B และ T lymphocytes

4. การกระตุ้นของ neutophils เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ chemotaxis และ adhesiveness

5. การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability (capillary leakage syndrome), hemoconcentration และการลดลงของ circulating blood volume

6. การสะสมของ neutophils ในปอด ซึ่งจะมีการหลั่งของ proteases และ oxygen free radicals ซึ่งจะไปเปลี่ยนแปลง alveolar-capillary permeability ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่ม transudation ของ liquid, ions และ proteins เข้าไปสู่ interstitial space ซึ่งในท้ายที่สุดจะเป็นผลให้เกิด acute respiratory distress syndrome (ARDS, shock lung)

7. เกิด myocardial depression และ hypotension

8. เร่งการเกิด apoptosis ของ lymphocytes และ gastrointestinal epithelial cells

9. เกิด disseminated intravascular coagulation (DIC)

10. เกิดการทำลายของอวัยวะภายใน และในที่สุดเข้าสู่ระยะการล้มเหลวของ ตับ, ไต และปอด (failure of hepatic, renal and pulmonary functions)

Classification system

ภาวะ sepsis นั้นยังสามารถเกิดในสถานการณ์ซึ่งไม่มีการติดเชื้อ bacteria ได้เช่นกัน เช่น ในภาวะ polytrauma, ischemia, hemorrhagic shock และ acute pancreatitis ในที่นี้จะทำการแบ่งระบบของภาวะ sepsis ซึ่งมีความสำคัญในการประเมินการพยากรณ์ (prognosis) ของผู้ป่วยดังนี้

Criterion I: definitive evidence of infection (positive hemoculture) or clinically suspected infection. Bacterimia may be low-grade (< 10 bacteria/mL) and transient. Multiple blood culture may be required

Criterion II: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

1. Core temperature > = 38°C or < = 36°C

2. Heart rate > = 90 beats/min

3. Respiratory rate > = 20 breaths/min

4. Respiratory alkalosis $PaCO_2$ < = 32 mmHg

5. White cell count (> = 12 x 10^9/L or < = 4 x 10^9/L)

6. Immature neutophils (bands) >10%

Criterion III: Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

1. Cardiovascular: arterial systolic blood pressure < = 90 mmHg or >40 mmHg less than patient's normal blood pressure, or the mean arterial blood pressure < = 70 mmHg for at least 1 hr despite adequate fluid resuscitation, adequate intravascular volume status, or the use of vasopressors in an attempt to maintain a systolic blood pressure > = 90 mmHg

2. Renal: urine output <0.5 mL/kg of body weight/hr for 1 hr, despite adequate fluid resuscitation

3. Respiratory: PaO_2 < = 75 mmHg while breathing room air, or PaO_2/FiO_2 < = 250 in the presence of other dysfunctional organs or systems, or < = 200, if the lung is the only dysfunctional organ (PaO_2, partial pressure of arterial oxygen; FiO_2, fractional concentration of inspirited O_2 [0.21 when breathing room air])

4. Hematologic: platelet count < 80 x 10^9/L or 50% decrease in platelet count from highest value recorded over previous 3 days

5. Metabolic acidosis: a pH < = 7.3, or a base deficit > = 5 mm/L, a plasma level of lactate >1.5 times the upper limit of normal

6. Brain: somnolence, confusion, agitation, delirium, coma

ซึ่งตาม criteria ข้างต้นนี้ sepsis สามารถแบ่งเป็น 3 ระยะ (sepsis stages) ได้ดังนี้

1. Sepsis คือ criterion I รวมกับ อย่างน้อย 2 ข้อของ criterion II ซึ่งอัตราการเสียชีวิตจะประมาณร้อยละ 7 เมื่อมี 2 ข้อของ criterion II, ร้อยละ10 เมื่อมี 3 ข้อของ criterion II และร้อยละ 17 เมื่อมี 4 ข้อของ criterion II

2. Severe sepsis คือ criterion I รวมกับ อย่างน้อย 2 ข้อของcriterion II และอย่างน้อย 1 ข้อของ criterion III ซึ่งอัตราการเสียชีวิตจะแปรผันตามอวัยวะที่ได้รับผลกระทบ เช่น ตับ, ปอด และไต โดยจะอยู่ที่ร้อยละ 15 ถึง 20

3. Septic shock คือ criterion I รวมกับ อย่างน้อย 2 ข้อของ criterion II และ refractory hypotension (criterion III), เช่น arterial blood pressure <90 mm systolic, or 40 mm less than patient's normal blood pressure, or mean arterial blood pressure < = 70 mmHg, for > = 2 hr, or need for vasopressure to maintain systolic blood pressure > = 90 mmHg or mean arterial pressure > = 70 mmHg ซึ่งอัตราการเสียชีวิตของกลุ่มนี้จะสูงมากกว่าร้อยละ 50-80

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด urosepsis (risk factors for urosepsis)

อายุที่มากขึ้น เบาหวาน มะเร็ง ภาวะขาดสารอาหาร, ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง รังสีรักษา การใช้ยาเคมีบำบัด การอุดตันในระบบปัสสาวะ (obstructive uropathy) จากสาเหตุต่างๆ ภาวะกระเพาะปัสสาวะพิการจากระบบประสาท กรวยไตอักเสบ การติดเชื้อแบคทีเรียต่อมลูกหมากแบบเฉียบพลัน, epididymitis, renal abscess, paranephric abscess, prostatic abscess และการติดเชื้อในโรงพยาบาลต่างๆ เช่น การใส่สายปัสสาวะเป็นระยะเวลานาน การติดเชื้อหลังการผ่าตัดต่อมลูกหมาก การส่องกล้องระบบปัสสาวะ และการตัดชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของต่อมลูกหมาก

อาการทางคลินิก (clinical symptoms)

จะพบลักษณะทางคลินิก เช่น tachypnea (>20 breaths/min), tachycardia (>90 beats/min), and hyperthermia (>38°C), or hypothermia (<36°C) โดยอาจตามด้วยลักษณะของไข้ซึ่งสูงเป็นพักๆ ร่วมกับการหนาวสั่นในช่วงที่มีการรุกรานของแบคทีเรีย ซึ่ง clinical stage ของ urosepsis แบ่งออกได้เป็น 3 stages ดังนี้

1. Hyperdynamic early stage

เกิดการหายใจเร็ว (hyperventilation) ทำให้เกิด respiratory alkalosis, ผู้ป่วยยังมีร่างกายอุ่นอยู่ในช่วงนี้, Cardiac output จะเท่าปกติหรืออาจเพิ่มมากขึ้น (up to 10-20 L/min), มีการลดลงของ peripheral vascular resistance และ arterial-venous oxygen gradient,

Central venous pressure อาจปกติหรือเพิ่มขึ้น, ชีพจรจะถี่ขึ้นและเบาลง ความดันเริ่มลดลง (hypotension), อาจมีการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย กระสับกระส่าย สับสน และมี disturbance of orientation

2. Intermediate stage

เป็นระยะกลางซึ่งมีการสะสมของ lactate เป็นผลให้เกิด metabolic acidosis, กล้ามเนื้อหัวใจทำงานได้ไม่ดี, มีการไหลของ plasma เข้าไปยัง interstitial space ของไต, ตับและปอดเนื่องจากการมี endothelial injury และการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability ซึ่งส่งผลให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะข้างต้นจนเกิด organ failure, เกิด disseminated intravascular coagulation (DIC) และ consumption coagulopathy เป็นผลให้เกิดเลือดออก, การขาด oxygen ในอวัยวะต่างๆ, organ failure และในที่สุดมีโอกาสเสียชีวิตจาก septic shock ซึ่งเหตุการณ์ทั้งหมดเกิดจากการกระตุ้นของ complement และ coagulatory cascades และการเพิ่มขึ้นของการจับตัวกันของ cellular elements เช่น neutophils, thrombocytes และ endothelial cells

3. Hypodynamic late stage

ในระยะนี้เป็นระยะท้าย ผิวหนังของผู้ป่วยจะเย็นและมีจ้ำเลือด, มีการลดลงของ cardiac output, มีการเพิ่มขึ้นของ peripheral vascular resistance เนื่องจาก vasoconstriction และการลดลงของ central venous pressure

Diagnostic Procedure

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสามารถช่วยให้ข้อมูลในการวินิจฉัยได้ ตัวอย่างดังนี้

Erythrocyte sedimentation rate เพิ่มขึ้น (normal range: females 1-25 mm/hr; males 0-17 mm/hr), C-reactive protein (CRP) เพิ่มขึ้น (normal range, 0.1-<8.2 mg/L, depends on the method used), Leukocyte counts (>12 x 10^9/L or <4 x 10^9/L) with toxic granulation, and immature neutrophils (bands) >10%, Thrombocytopenia (<80 x 10^9/L), Hyperbilirubinemia (normal range, <1 mg/100 mL), Increased creatinine level (normal range, <1.5 mg/100 dl), การพบโปรตีนในปัสสาวะ (Proteinuria), การเกิด respiratory alkalosis ในระยะแรกและในที่สุดจะเกิด metabolic acidosis, และเกิด hypoxemia

การส่งตรวจทางจุลชีววิทยา (Microbiology)

การนำเลือดของผู้ป่วยไปเพาะเชื้ออย่างน้อยสองครั้งเป็นสิ่งที่จำเป็นในการวินิจฉัยอย่างถูกต้อง บางครั้งอาจต้องทำการเก็บเลือดมากกว่าสองครั้งเนื่องจากอาจมีภาวะ low-grade ของ bacterimia ได้ (<10 microorganisms/mL) ซึ่งอาจพบได้ในการเพาะเชื้อครั้งแรกว่าไม่พบเชื้อโรคซึ่งพบได้มากกว่าร้อยละ 50 ของภาวะ sepsis ทั้งหมด การเพาะเชื้อก็ควรทำในช่วงที่ผู้ป่วยมีไข้สูง ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะไปแล้วการนำเลือดไปเพาะเชื้อก็ยังสามารถทำได้อยู่โดยเก็บเลือดในช่วงก่อนการให้ยาในช่วงถัดไป

การส่ง purulent secretions, urine หรือหนอง ควรทำด้วยความระมัดระวังโดยเฉพาะการปนเปื้อนจากพื้นที่ข้างเคียง

การรักษา (therapy)

การรักษามีหลักการดังนี้

1. Stabilization of hemodynamic
2. Improvement of oxygen saturation and utilization
3. Sufficient organ perfusion
4. Improved organ function (heart, lung, liver and kidney)
5. Antimicrobial treatment of sepsis
6. Sanitization of the focal source of infection
7. Essential steps of therapy

สรุป (conclusion)

ภาวะ sepsis ในแง่ของ urology ก็เป็นเรื่องที่สำคัญไม่ได้ยิ่งหย่อนไปกว่าการผ่าตัดรักษา เนื่องจากความเข้าใจในเรื่องของการเกิดของโรค การดำเนินของโรค อาการและอาการแสดง การตรวจเพิ่มเติม และการรักษาในเบื้องต้นเป็นสิ่งที่สำคัญและถ้าเข้าใจถูกต้องย่อมจะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อผู้ป่วยที่เราต้องทำการรักษานั่นเอง

เอกสารอ้างอิง

1. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. **Clin Microbiol Rev** 2003; 16(3):379-414.
2. Russell JA. Management of sepsis. **N Engl J Med** 2006 Oct 19; 355(16):1699-713.
3. Gerard C. Complement C5a in the sepsis syndrome--too much of a good thing? **N Engl J Med** 2003 Jan 9; 348(2):167-9.
4. Wilson M, Seymour R, Henderson B. Bacterial perturbation of cytokine networks. **Infect Immun** 1998; 66(6):2401-9.
5. Liles W C. Apoptosis - role in infection and inflammation. **Curr Opin Infect Dis** 1997; 10:165-70.
6. Dellinger RP. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. **Clin Infect Dis** 2003 May 15; 36(10):1259-65.
7. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro - versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. **J Infect Dis** 2000 Jan; 181(1):176-80.