



## Review Article

# Sepsis in Burn Patients: Is there Difference?

รศ.นพ.อมรพล กันเลิศ

สาขาศัลยศาสตร์อุบัติเหตุและเวชบำบัดวิกฤตศัลยกรรม

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

### บทคัดย่อ

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ยังคงเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตอย่างหนึ่ง แม้แต่ในผู้ป่วยแผลไหม้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยแผลไหม้รุนแรง ซึ่งหากผู้ป่วยกลุ่มนี้รอดชีวิตมาจากการบาดเจ็บระยะแรกก็มักจะต้องเผชิญกับการติดเชื้อตามมาภายหลัง และภาวะพิษเหตุติดเชื้อก็จะเป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลักในเวลาต่อมา พบว่าปอดอักเสบ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อในกระแสเลือดจากสายสวนหลอดเลือด และการติดเชื้อของแผลไหม้ เป็นต้นเหตุที่ทำให้เกิดภาวะพิษเหตุติดเชื้อและภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อได้บ่อยที่สุด การวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อในผู้ป่วยแผลไหม้รุนแรงทำได้ยากเนื่องจากอาการแสดงและค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีลักษณะใกล้เคียงกัน ทำให้ไม่สามารถแยกโรคได้ การใช้ค่าคะแนนทางคลินิกเช่น Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) หรือการตรวจผลบ่งชี้ทางชีวภาพเช่น procalcitonin จึงเข้ามามีบทบาทในการช่วยคัดกรองและวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ การรักษาที่เหมาะสมควรเริ่มจากการหาตำแหน่งที่มีการติดเชื้อและทำการควบคุมการติดเชื้อ การประคองสัญญาณชีพและการทำงานของอวัยวะโดยให้สารน้ำและยากระตุ้นที่เหมาะสม รวมทั้งเลือกใช้ยาต้านจุลชีพตามเชื้อก่อโรคจะช่วยทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

**คำสำคัญ:** ภาวะเหตุพิษติดเชื้อ; ภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ; แผลไหม้รุนแรง; การติดเชื้อ

Submission 3 April 2024 | Revised 21 May 2024 | Accepted 7 July 2024 | Published online 13 July 2024

\*ผู้เขียนหลัก: นพ.อมรพล กันเลิศ

ภาควิชาศัลยศาสตร์ ชั้น 6 อาคารกิตติวัฒนา โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

95 ถนนพหลโยธิน ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

โทรศัพท์: 02-926-9523 แฟกซ์: 02-926-9530

อีเมลล์: amonponk@hotmail.com; kamonpon@tu.ac.th

สมาคมศัลยแพทย์ทั่วไปแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี

เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพฯ 10310 โทรศัพท์ : 0-2716-6450, 0-2716-6451



## Sepsis in Burn Patients: Is there Difference?

Amonpon Kanlerd, M.D.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Trauma and Surgical Critical Care Division,  
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Thammasat University,  
Pathum thani, Thailand

### ABSTRACT

Sepsis is still the major cause of death, even in burns. Severe burn patients who survived the initial phase may combat infection subsequently, and sepsis becomes the primary cause of death afterward. Sepsis and septic shock in severe burns usually result from pneumonia, urinary tract infection, catheter-related bloodstream infection, or burn wound infection. Diagnosis of sepsis in severe burns might be difficult because of the mimicking of clinical signs and laboratory results. Clinical prediction scores such as Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and biomarkers such as procalcitonin are developed for screening and diagnosing sepsis in burns. Treating sepsis in burns consists of rapid identification of infectious sources and control, hemodynamic support with adequate fluid resuscitation and vasopressor, and appropriate antibiotics.

**Keyword:** Sepsis; Septic shock; Severe burn; Infection

Submission 3 April 2024 | Revised 21 May 2024 | Accepted 7 July 2024 | Published online 13 July 2024

**Corresponding Authors:** Amonpon Kanlerd

6th floor, Kittiwattana building, Department of Surgery, Thammasat University Hospital,  
95 Paholyothin Road, Klongnong, Klongluang District, Pathum thani, 12120, Thailand.

Tel: +662-926-9523 Fax: +662-926-9530

E-mail: amonponk@hotmail.com; kamonpon@tu.ac.th

## บทนำ (Introduction)

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลักของประชากรโลก คาดการณ์ว่ามีการเสียชีวิตจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อประมาณ 11 ล้านคนต่อปี หรือคิดเป็น 19.7% ของการเสียชีวิตทั้งหมด<sup>1</sup> ด้วยเทคโนโลยีและพัฒนาการของการรักษาผู้ป่วยแผลไหม้ที่ดีขึ้นในปัจจุบัน ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่รอดชีวิตจากการบาดเจ็บในระยะต้น และเกิดความท้าทายใหม่สำหรับศัลยแพทย์ที่รักษาบาดแผลไหม้คือการติดเชื้อที่ตามมา พบว่าภาวะพิษเหตุติดเชื้อกลายเป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลักในผู้ป่วยแผลไหม้ที่รอดชีวิตมาจากระยะต้นคิดเป็น 50-80% ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และ 55% ในผู้ป่วยเด็ก<sup>2</sup> โดยมีสาเหตุจากการติดเชื้อในปอด การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อจากบาดแผล ตามลำดับ<sup>3</sup> เชื่อว่าปัจจัยก่อโรคที่สำคัญคือการสูญเสียคุณสมบัติการป้องกันตัวจากการติดเชื้อที่ผิวหนังร่วมกับพลวัตรที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างรวดเร็วในการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ (systemic inflammatory response) ของร่างกาย และกระบวนการกดภูมิคุ้มกันอันเกิดจากแผลไหม้ (burn-induced immunosuppression)<sup>2,4</sup>

## การวินิจฉัย (Diagnosis of sepsis in burns)

กระบวนการแผลไหม้ที่มีระดับความรุนแรงสูงหรือมีแผลไหม้มากกว่า 20% ของพื้นที่ผิวร่างกายจะก่อให้เกิดกระบวนการสันดาปในร่างกายมากกว่าปกติ (hypermetabolic stage) ผลของกระบวนการนี้ทำให้เกิดอาการแสดง (physical signs) และค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory results) คล้ายคลึงกับภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ทำให้การวินิจฉัย วินิจฉัยแยกโรค และการติดตามผลการรักษามีความซับซ้อนกว่าการติดเชื้อทั่วไป และอาจล่าช้าจนก่อให้เกิดการเสียชีวิตได้ อ้างอิงจาก Survival Sepsis After Burn Campaign ในปี ค.ศ.

2023<sup>5</sup> นิยามของภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หมายถึง ภาวะการทำงานผิดปกติของอวัยวะ (organ dysfunction) อันมีผลต่อชีวิต ที่เกิดจากกระบวนการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ โดยกำหนดให้การทำงานของอวัยวะมีคะแนน Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score  $\geq 2$  ตามตารางที่ 1<sup>6</sup> และไม่แนะนำให้ใช้ Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ในการประเมินคัดกรองภาวะพิษเหตุติดเชื้อ เนื่องจากผู้ป่วยแผลไหม้ขนาดใหญ่จะมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพในลักษณะเดียวกับ SIRS อยู่แล้ว ในขณะที่นิยามของภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) หมายถึง กลุ่มอาการหนึ่งของภาวะพิษเหตุติดเชื้อร่วมกับความดันโลหิตต่ำที่ต้องการยากระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือด (vasopressor) ในการประคองค่า mean arterial pressure (MAP)  $\geq 65$  mmHg ร่วมกับค่า serum lactate  $> 2$  mmol/L โดยผู้ป่วยได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว<sup>5</sup>

ยังมีการพัฒนาเกณฑ์คัดกรองภาวะพิษเหตุติดเชื้อด้วยวิธีอื่น เช่น quick SOFA (qSOFA) ซึ่งทำได้รวดเร็วกว่า SOFA หรือ burn-specific (bSIRS) ซึ่งเป็นคะแนน SIRS เฉพาะสำหรับผู้ป่วยแผลไหม้ ตามตารางที่ 2 มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยแผลไหม้ระดับรุนแรง (abbreviated burn severity score  $> 7$ ) เมื่อเทียบกับ SOFA  $\geq 2$  แล้ว ค่าความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อของ qSOFA, SIRS และ bSIRS เป็น 84.1, 98.9 และ 80.3% ค่าความจำเพาะ (specificity) เป็น 92.9, 46.1 และ 92.2% ค่า positive predictive value (PPV) เป็น 99.0, 93.6 และ 98.8% และค่า negative predictive value (NPV) เป็น 42.1, 84.5 และ 36.8 ตามลำดับ<sup>7</sup> นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาวิธีการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ การไหลเวียนระดับเซลล์ (tissue perfusion) และระดับออกซิเจน (oxygenation) เรียกว่า compensation

## ตารางที่ 1 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

| System                                    | Score     |           |                         |                                    |                                  |
|-------------------------------------------|-----------|-----------|-------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                           | 0         | 1         | 2                       | 3                                  | 4                                |
| <b>Respiration</b>                        |           |           |                         |                                    |                                  |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg | ≥ 400     | < 400     | < 300                   | < 200 with respiratory support     | < 100 with respiratory support   |
| <b>Coagulation</b>                        |           |           |                         |                                    |                                  |
| Platelets, /μL                            | ≥ 150,000 | < 150,000 | < 100,000               | < 50,000                           | < 20,000                         |
| <b>Liver</b>                              |           |           |                         |                                    |                                  |
| Bilirubin, mg/dL                          | < 1.2     | 1.2-1.9   | 2.0-5.9                 | 6.0-11.9                           | > 12                             |
| <b>Cardiovascular</b>                     |           |           |                         |                                    |                                  |
|                                           | MAP ≥ 70  | MAP < 70  | DA < 5 or DB (any dose) | DA 5.1-15 or Epi ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1 | DA > 15 or Epi > 0.1 or NE > 0.1 |
| <b>Central nervous system</b>             |           |           |                         |                                    |                                  |
| GCS                                       | 15        | 13-14     | 10-12                   | 6-9                                | < 6                              |
| <b>Renal</b>                              |           |           |                         |                                    |                                  |
| Cr, mg/dL                                 | < 1.2     | 1.2-1.9   | 2.0-3.4                 | 3.5-4.9                            | > 5.0                            |
| Urine output, mL/d                        |           |           |                         | < 500                              | < 200                            |

PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen; FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure, mmHg; DA, dopamine, μg/kg/min for at least 1 hour; DB, dobutamine, μg/kg/min for at least 1 hour; Epi, epinephrine, μg/kg/min for at least 1 hour; NE, norepinephrine, μg/kg/min for at least 1 hour; GCS, Glasgow coma scale scores; Cr, creatinine.

reserve measurement มาใช้ในการติดตามผู้ป่วยแผลใหม่ เพื่อคัดกรองภาวะพิษเหตุติดเชื้อให้เร็วมากขึ้น<sup>8</sup> หรือใช้การประเมินความต้องการอินซูลินในการควบคุมระดับ

น้ำตาลของผู้ป่วย พบว่าหากมีความต้องการปริมาณอินซูลินในการควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วยให้คงที่เพิ่มมากขึ้นใน 48 ชั่วโมงบ่งชี้ว่ามีภาวะพิษเหตุติดเชื้อเกิดขึ้น<sup>9</sup>

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคะแนน qSOFA, SIRS และ bSIRS เพื่อการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

| Parameter                                          | qSOFA      | SIRS                    | bSIRS                                                     |
|----------------------------------------------------|------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Mental status                                      | altered    |                         |                                                           |
| R, bpm                                             | $\geq 22$  | $> 20$                  | $> 25$ (not ventilated, or with MV $> 12$ LPM)            |
| SBP, mmHg                                          | $\leq 100$ |                         |                                                           |
| T, °C                                              |            | $> 38$ or $< 36$        | $> 39$ or $< 36.5$                                        |
| HR, bpm                                            |            | $> 90$                  | $> 110$ , progressive                                     |
| WBC, / $\mu$ L                                     |            | $> 12,000$ or $< 4,000$ |                                                           |
| Immature (band) forms neutrophil, %                |            | $> 10$                  |                                                           |
| Platelets, / $\mu$ L                               |            |                         | $< 100,000$                                               |
| Plasma glucose, mg/dL<br>(with no pre-existing DM) |            |                         | $> 200$ or insulin resistance ( $> 7$ IU/h of IV insulin) |
| Enteral feeding                                    |            |                         | Inability to feed $> 24$ h                                |
| <b>Cut-off point</b>                               | $\geq 2$   | $\geq 2$                | $\geq 3$                                                  |

qSOFA, quick SOFA scale score; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; bSIRS, burn-specific SIRS; R, respiratory rate; MV, minute ventilation; SBP, systolic blood pressure; T, temperature; HR, heart rate; WBC, white blood cell count; DM, diabetes mellitus

เนื่องด้วยการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของผู้ป่วย แผลไหม้รุนแรง หรือผู้ป่วยแผลไหม้ที่มีภาวะช็อก (burn shock) มีลักษณะใกล้เคียงกับภาวะพิษเหตุติดเชื้อ รวมถึงภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ดังนั้นจึงมีความพยายามในการหาผลบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) เพื่อคัดกรองภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่มีความเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วยแผลไหม้ พบว่า procalcitonin (PCT) ซึ่งเป็น glycoprotein ผลิตจาก C cell ของต่อมไทรอยด์ นอกจากนี้ยังสามารถผลิตได้จากเซลล์มาโครฟาจ ตับ ปอด ลำไส้ หรือเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น การติดเชื้อจะกระตุ้นการทำงานของ hypothalamic-pituitary axis เกิดการกระตุ้นการผลิต PCT ให้มากขึ้น

PCT เป็นต้นทางของการผลิตฮอร์โมน calcitonin ซึ่งมีหน้าที่หลักในการควบคุมสมดุลแคลเซียมในร่างกาย และมีผลโดยตรงในการควบคุมกระบวนการอักเสบ นอกจากนี้ PCT ยังออกฤทธิ์ลดการสังเคราะห์ nitric oxide ซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของผนังหลอดเลือด มีการศึกษาพบว่าระดับ PCT ในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจะสูงกว่าในผู้ป่วยแผลไหม้รุนแรงที่ไม่มีการติดเชื้อตั้งแต่วันแรกจนถึงวันที่ 35 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>10</sup> โดยมีค่าตัด (cut-off point) อยู่ที่ 1.47 ng/ml (AUC 0.83, 95%CI 0.76-0.90)<sup>11</sup> มีค่าความไว 73% และค่าความจำเพาะ 75% ในขณะที่การใช้ C-reactive protein มีค่าความไว 86% และค่าความ

จำเพาะ 54% ส่วน WBC count มีค่าความไว 47% และค่าความจำเพาะ 65% ในการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อสำหรับผลบ่งชี้ทางกายภาพอื่นได้แก่ brain natriuretic peptide, TNF-alpha, cell-free DNA, IL-6, IL-8, IL-10 หรือ stroke volume index นั้นยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการใช้สำหรับผู้ป่วยแผลไหม้ในการคัดกรองภาวะพิษเหตุติดเชื้อ<sup>2,12</sup>

ปัจจุบันตาม Survival Sepsis After Burn Campaign 2023 แนะนำว่าการตรวจคัดกรองภาวะพิษเหตุติดเชื้อภายใน 72 ชั่วโมงหลังการบาดเจ็บแผลไหม้รุนแรงอาจทำได้ยาก แต่ก็ให้คำนึงถึงภาวะพิษเหตุติดเชื้อเสมอเมื่อเกิดลักษณะต่อไปนี้ ได้แก่ ค่า SOFA  $\geq 2$  ระดับ lactate  $> 2$  mmol/L ใช้หรืออุณหภูมิร่างกายต่ำรอบใหม่ ระดับเกร็ดเลือดต่ำเฉียบพลัน ปัสสาวะออกน้อยหรือต้องการสารน้ำเพิ่มขึ้นคะแนน Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Stage  $\geq 1$  การหายใจผิดปกติ ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง ระบบทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ ลักษณะแผลไหม้เปลี่ยนแปลงสงสัยการติดเชื้อ หรือระดับเพิ่มสูงขึ้นของ PCT  $\geq 2$  ng/ml จากค่าตั้งต้น<sup>5</sup> ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจประเมินตำแหน่งติดเชื้อ และความรุนแรงของโรค เพื่อวางแผนการรักษาต่อไป

### การรักษา (Management of sepsis in burns)

การบริหารจัดการผู้ป่วยแผลไหม้ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อในชั่วโมงแรก ถือว่ามีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากหากเริ่มการให้ยาต้านจุลชีพช้ากว่า 3 ชั่วโมงหลังการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือช้ากว่า 1 ชั่วโมงหลังการวินิจฉัยภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ผู้ป่วยจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญ<sup>6</sup> ถึงแม้จะยังไม่มีข้อมูลวิชาการสนับสนุนเรื่องนี้ในผู้ป่วยแผลไหม้โดยตรงก็ตาม แต่โดยหลักการแล้วหากผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพ

ที่เหมาะสมอย่างรวดเร็วก็ย่อมได้ประโยชน์ในการควบคุมการติดเชื้อ การจัดการในชั่วโมงแรกจึงควรมุ่งเน้นเรื่องการหาสาเหตุหรือแหล่งต้นกำเนิดการติดเชื้อ ร่วมกับการปรับประคองสัญญาณชีพและการทำงานของอวัยวะในร่างกาย<sup>5</sup> ได้แก่ ประเมินการติดเชื้อของบาดแผลและทำการเก็บส่งตรวจเพื่อการเพาะเชื้อในตำแหน่งที่สงสัยการติดเชื้อ การประเมินความรุนแรงภาวะพิษเหตุติดเชื้อด้วยระดับ lactate และ base deficit การให้สารน้ำโดยพิจารณาเรื่องปริมาณสารน้ำและตำแหน่งหลอดเลือดดำที่ให้สารน้ำว่าเพียงพอหรือไม่ การประเมินปริมาณปัสสาวะโดยใส่สายสวนปัสสาวะ ประเมินระดับความดันโลหิตโดยใช้สายสวนหลอดเลือดแดง พิจารณาการให้ยากระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือดหลังการให้สารน้ำในกรณีที่ว่า MAP  $< 65$  mmHg อาจต้องให้ยากระตุ้นหัวใจ (inotrope) หากมีหลักฐานยืนยันการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ หลีกเลี่ยงภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำโดยเฉพาะระดับอุณหภูมิร่างกายต่ำกว่า  $35^{\circ}\text{C}$  และที่สำคัญที่สุดคือการให้ยาต้านจุลชีพวงกว้าง (broad spectrum antibiotics) ที่เหมาะสมกับการติดเชื้อ และกำจัดหรือควบคุมการติดเชื้อ (source control) ด้วยวิธีเฉพาะที่เหมาะสม

การให้ยาต้านจุลชีพควรคำนึงถึงตำแหน่งของการติดเชื้อ และชนิดของเชื้อก่อโรคที่เป็นไปได้ โดยพิจารณาร่วมกับลักษณะการติดเชื้อบนสถานพยาบาลนั้น และความเสี่ยงของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired infection) หรือการติดเชื้อดื้อยา (drug-resistant strains) เช่น Methicillin-Resisted *Staphylococcus Aureus* (MRSA) เป็นต้น มีการศึกษาพบว่าเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยแผลไหม้ที่พบบ่อยเรียงตามลำดับคือ gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, fungus และ multidrug-resistant bacteria ตามลำดับ<sup>13</sup> สำหรับยาต้านเชื้อรา (antifungal) พิจารณาให้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงใน

การติดเชื้อรา ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพวงกว้างมาแล้วเป็นเวลานาน ผู้ป่วยเคยมีหรือกำลังมีผลการตรวจเพาะเชื้อพบการติดเชื้อราหรืออยู่ในระหว่างการรักษาโรคเชื้อราหรือมีลักษณะบาดแผลใหม่ต้องสงสัยว่าติดเชื้อรา ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์หรือได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำในรูปแบบสารอาหารทางหลอดเลือดดำหรือยาที่มีส่วนผสมของไขมัน เช่น propofol และผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารที่ต้องได้รับการผ่าตัด<sup>5</sup> ควรประเมินผู้ป่วยวันต่อวัน เพื่อพิจารณาเกี่ยวกับชนิดของยาต้านจุลชีพ ขนาดยาที่เหมาะสม ภาวะแทรกซ้อนหรือกลุ่มอาการแพ้ยา ผลการควบคุมการติดเชื้อ และการปรับถอนยา (stop and de-escalated) อาจใช้ระดับ PCT ในการชี้บ่งการถอนยาต้านจุลชีพได้ มีการศึกษาพบว่าการใช้ PCT มากำหนดระยะถอนยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อจากการติดเชื้อทางเดินหายใจสามารถลดระยะเวลาการใช้ยาต้านจุลชีพลงได้ 3.5 วันโดยไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต<sup>14</sup> อย่างไรก็ตามด้วยกลุ่มประชากรที่หลากหลายทำให้การศึกษาแบบ meta-analysis ยังไม่สามารถสนับสนุนประโยชน์ที่แท้จริงของ PCT ในการนำมาใช้เพื่อการตัดสินใจถอนยาต้านจุลชีพ<sup>15</sup> แนะนำให้ลดยาต้านจุลชีพจากวงกว้างให้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ที่ตรงกับเชื้อที่เพาะได้ทันทีที่ทราบผล และแนะนำการให้ยาต้านจุลชีพในระยะที่สั้นที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ ส่วนใหญ่สามารถหยุดยาต้านจุลชีพได้เมื่อตำแหน่งติดเชื้อได้รับการควบคุมหรือกำจัดอย่างเหมาะสมร่วมกับสัญญาณชีพ และผลบ่งชี้ทางชีวภาพกลับเข้าสู่ภาวะปกติ

การให้สารน้ำเพื่อชดเชยนั้นยังให้ใช้หลักการเดียวกันกับผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และช็อกเหตุพิษเหตุติดเชื้อทั่วไป เพียงแต่ในผู้ป่วยแผลใหม่นั้นมีความเป็นไปได้ที่จะอยู่ในภาวะสารน้ำเกิน (fluid creep) อันเนื่องมาจากการให้สารน้ำปริมาณมากในช่วงแรก การประเมินติดตาม

ระดับสารน้ำในร่างกายและหาจุดสมดุลโดยการประเมินการไหลเวียนและการแลกเปลี่ยนก๊าซระดับเซลล์ให้เพียงพอเป็นสิ่งจำเป็น โดยทั่วไปแนะนำให้สารน้ำมากเพียงพอเพื่อประคองระดับ MAP  $\geq 65$  mmHg และระดับ lactate กลับสู่ค่าปกติ<sup>2,16</sup> สำหรับชนิดของสารน้ำปัจจุบันยังแนะนำการให้ crystalloid มากกว่าการให้ colloid<sup>5</sup> มีหลักฐานประโยชน์ของการให้ colloid ในผู้ป่วยแผลใหม่รุนแรงอยู่บ้างโดยมีประโยชน์ในการช่วยลดความต้องการของ crystalloid ลงแต่ไม่มีรายงานประโยชน์ชัดเจนในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ<sup>17</sup> การให้ยากระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือดควรพิจารณาให้เมื่อไม่สามารถประคองระดับ MAP ด้วยการให้สารน้ำเพียงพออย่างเดียว โดยแนะนำการให้ยากลุ่ม Norepinephrine เป็นกลุ่มแรก หากให้ยาแล้วยังไม่สามารถประคองสัญญาณชีพได้ควรคำนึงถึงภาวะต่อมหมวกไตพร่อง (adrenal insufficiency) เสมอ และควรพิจารณาการให้ยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำ (low-dose hydrocortisone) มีการศึกษาแบบสุ่มยืนยันประโยชน์ของการให้ยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำในผู้ป่วยแผลใหม่รุนแรงพบว่าสามารถลดความต้องการในการให้ยากระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือดลงได้ แต่ผลต่ออัตราการรอดชีวิตยังไม่ชัดเจน<sup>2,18</sup> การให้ยาสเตียรอยด์สามารถทำได้โดยไม่จำเป็นต้องทำการตรวจ ACTH-stimulation<sup>5</sup>

การควบคุมและกำจัดการติดเชื้อถือเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง ตำแหน่งติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยแผลใหม่ได้แก่ทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ บาดแผล และสายสวนต่างๆ การตรวจประเมินตำแหน่งเหล่านี้ควรทำทันทีเมื่อสงสัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ การเก็บส่งตรวจเพื่อการเพาะเชื้อเป็นสิ่งจำเป็น ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการยืนยันประโยชน์ของการเก็บส่งตรวจแบบหว่านแต่กลับเป็นสิ่งที่แพทย์นิยมทำ ผู้นิพนธ์แนะนำการประเมินตำแหน่งการติดเชื้อและเลือกส่งตรวจในตำแหน่งที่สงสัยมากกว่าการ

ส่งตรวจแบบหว่าน เพื่อลดความสับสนจากผลการเพาะเชื้อที่หลากหลาย หรือเชื้อปนเปื้อน ซึ่งอาจมีผลต่อการตัดสินใจให้ยาต้านจุลชีพ รวมทั้งมีผลต่อการเพิ่มอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาอีกด้วย สายสวนกระเพาะอาหาร สายสวนปัสสาวะ หรือสายสวนหลอดเลือดควรได้รับการประเมิน หากหมดข้อบ่งชี้ควรถอดออก หรือพิจารณาเปลี่ยนสายหรือตำแหน่ง หากยังมีความจำเป็นต้องใช้ ควรเปิดแผลเพื่อประเมินการติดเชื้อมาตรฐานทุกครั้งโดยดูทั้งลักษณะของแผล และการอักเสบของผิวหนังรอบแผลด้วย หากพบตำแหน่งติดเชื้อให้พิจารณาแนวทางการควบคุมและกำจัดการติดเชื้ออย่างเหมาะสมต่อไป

ปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia; VAP) พบได้บ่อยในผู้ป่วยแผลไหม้รุนแรงเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงจะมีการบาดเจ็บจากการสูดสำลักความร้อน (inhalation injury) ร่วมด้วยสูง พบว่าหากผู้ป่วยมีแผลไหม้ลุกลามมากกว่า 20% ของพื้นที่ผิวร่างกาย จะมีโอกาสพบการบาดเจ็บจากการสูดสำลักความร้อนสูงถึง 37%<sup>3</sup> หรือแม้ในกรณีไม่มีการบาดเจ็บจากการสูดสำลัก การใส่ท่อช่วยหายใจเองก็ถือเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดปอดอักเสบ พบว่าอัตราการเกิด VAP ในผู้ป่วยวิกฤตแผลไหม้เกิดได้สูงกว่าผู้ป่วยวิกฤตในหอผู้ป่วยอายุรกรรม 3 เท่า<sup>19</sup> โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 31.3 ครั้ง VAP ต่อ 1,000 วันของการใช้เครื่องช่วยหายใจ<sup>20</sup> พบว่าเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ในระยะแรกมักเป็นชนิดเดียวกับที่ตรวจพบในคอหอย (oropharynx) ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* และ *Hemophilus influenza* ส่วน VAP ที่เกิดระยะมากกว่า 2 สัปดาห์มักเป็นเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาล หรือเชื้อประจำถิ่นที่อยู่ใน ICU<sup>21</sup>

การติดเชื้อในกระแสเลือด (bloodstream infection) พบว่าการเพาะเชื้อในเลือดมักพบเชื้อกลุ่ม gram positive

cocci เช่น *S. aureus* มากกว่า gram negative bacilli เช่น *Pseudomonas aeruginosa* และพบว่าการติดเชื้อในกระแสเลือดจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยแผลไหม้ที่น้อยกว่า 50% ของพื้นที่ผิวร่างกาย<sup>22</sup> โดยการติดเชื้อมักสัมพันธ์กับตำแหน่งของสายสวนหลอดเลือด หากตำแหน่งใส่สายสวนอยู่ใกล้แผลไหม้จะมีโอกาสเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ 27% แต่จะลดลงเหลือ 6% หากตำแหน่งใส่สายสวนหลอดเลือดอยู่ห่างออกไป<sup>23</sup> ผู้นิพนธ์แนะนำให้ใส่สายสวนหลอดเลือดในตำแหน่งที่ไกลจากแผลไหม้ หรือแผลผ่าตัดมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ หรือหากจำเป็นต้องใส่สายสวนบนแผลไหม้ก็ควรใช้เทคนิคการใส่สายที่ปลอดเชื้อ มีวิธีการติดตามการติดเชื้อที่เหมาะสม เอาสายออกเมื่อหมดข้อบ่งชี้ให้เร็วที่สุด หรือเปลี่ยนตำแหน่งสายสวนเมื่อทำได้ ไม่มีความจำเป็นต้องให้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อ สำหรับโปรแกรมการเปลี่ยนสายสวนหลอดเลือดทุก 5-7 วันยังไม่มีการศึกษาหรือข้อสรุปถึงประโยชน์ที่แท้จริง

การรักษาอื่นที่เกี่ยวข้องได้แก่ การควบคุมระดับน้ำตาล แนะนำให้มีการกำหนดเป้าหมายทุกครั้ง พบว่าในผู้ป่วยแผลไหม้พบประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญในการควบคุมระดับน้ำตาล มีผลทั้งต่อการหายของแผลและภาวะพิษเหตุติดเชื้อ<sup>5,24</sup> โดยปัจจุบันแนะนำให้ควบคุมระดับน้ำตาลอยู่ประมาณ 150 mg/dL และควรเริ่มให้อินซูลินเมื่อระดับน้ำตาลมากกว่า 180 mg/dL<sup>5,25</sup> ควบคุมระดับน้ำตาลให้ได้ภายใน 24 ชั่วโมงและหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะระดับน้ำตาลต่ำระหว่างการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

การให้โภชนาบำบัดระหว่างการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อในผู้ป่วยแผลไหม้ยังคงเป็นสิ่งจำเป็น โดยสามารถเพิ่มแคลอรีหรือปริมาณโปรตีนในระหว่างการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อได้ ถึงแม้รายงานประโยชน์จะไม่ชัดเจนนัก แต่ก็ไม่ใช่ข้อห้ามในการให้โภชนาบำบัด<sup>26,27</sup> แนะนำ

การตรวจวัดการใช้พลังงานในร่างกายทางอ้อม (indirect calorimetry) เพื่อช่วยประเมินปริมาณโภชนาบำบัดที่แท้จริงที่ผู้ป่วยต้องการ<sup>5,28</sup> หากสามารถทำได้ ควรให้สารอาหารรอง (micronutrients) เช่น selenium, copper และ zinc รวมทั้งวิตามินร่วมด้วยเสมอ<sup>29,30</sup> สำหรับโภชนาบำบัดชนิด immune-enhancing เช่น omega-3 ยังไม่มีหลักฐานถึงประโยชน์ที่ชัดเจนในผู้ป่วยแผลไหม้ที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ<sup>5</sup>

### แผลไหม้ติดเชื้อและภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (Burn wound infection and sepsis)

แผลไหม้ติดเชื้อ (burn wound infection) ถือเป็นปัญหาที่สำคัญ กลไกก่อโรคเชื่อว่าเกิดจาก 2 ปัจจัย ได้แก่ แผลไหม้เองมีแนวโน้มจะติดเชื้อจากการสูญเสียกลไกการปกป้องของผิวหนัง และจากกระบวนการอักเสบทั่วร่างกาย กระตุ้นการสร้าง pro-inflammatory molecules กัดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งสองปัจจัย ทำให้แผลไหม้ติดเชื้อได้รวดเร็วและรุนแรง เชื้อก่อโรคในระยะแรกมาจากเชื้อปกติของผิวหนัง (skin normal flora) ได้แก่ *S. aureus* หรือ *S. pyogenes* ตามมาด้วยเชื้อจากทางเดินอาหาร (gut flora) สุดท้ายตามด้วยเชื้อฉวยโอกาสและเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial microorganism)<sup>31</sup> นอกจากนี้การเกิด biofilm จากเชื้อโรคเองทำให้การเข้าถึงของยาต้านจุลชีพและเซลล์เม็ดเลือดขาวทำได้ยาก เกิดการเจริญเติบโตของเชื้อได้ง่ายขึ้นและทำให้แผลไหม้ติดเชื้อได้ง่ายขึ้นด้วย<sup>32</sup> มีการแบ่งลักษณะแผลไหม้ติดเชื้อโดย The American Burn Association เพื่อให้ง่ายในการสื่อสารระหว่างทีมแพทย์และบุคลากรผู้ดูแลแผลไหม้ โดยให้นิยามแผลไหม้ติดเชื้อคือ แผลไหม้ที่มีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปของวลักรของแผล สีของแผลและพื้นแผล ความชื้น สารคัดหลั่งจากบาดแผล หรือผิวหนังโดย

รอบ หรือมีการเกิด eschar ขึ้นบนบาดแผล มักเกิดร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางกายอื่นได้แก่ ไข้ เม็ดเลือดขาวสูงขึ้น หรือเกร็ดเลือดต่ำ แบ่งเป็นประเภทดังนี้<sup>33</sup>

1. **Burn wound impetigo** คือการสูญเสียผิวหนังชั้นบนของบาดแผล อาจเกิดบนตำแหน่งที่แผลไหม้ที่เริ่มสมานตัว (epithelialization) หรือเกิดบนผิวหนังปะปลูก โดยไม่ได้มีสาเหตุจากการผ่าตัดแผลไหม้ที่ไม่สมบูรณ์ การหลุดลอกของผิวหนังปะปลูกจากปัจจัยทางกายภาพอื่น หรือการมีเลือดคั่งใต้แผลผ่าตัด แผลไหม้ติดเชื้อชนิดนี้เป็นชนิดเดียวที่อาจมีหรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายอื่นร่วมด้วยก็ได้

2. **Burn-related surgical wound infection** เป็นแผลไหม้ติดเชื้อที่เกิดขึ้นทั้งบนตำแหน่งแผลไหม้ที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว (excised burn) หรือตำแหน่งที่นำผิวหนังมาใช้ (donor site) โดยเกิดขึ้นก่อนกระบวนการสมานตัวของแผล แผลมักจะมีสารคัดหลั่งสีขุ่นเป็นหนอง (purulent discharge) และตรวจพบเชื้อจากการตรวจเพาะเชื้อสารคัดหลั่ง พอจะสังเกตได้เบื้องต้นจากการสูญเสียคุณสมบัติของวัสดุปิดแผลเร็วกว่าเวลาที่ควร ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของสีหรือปริมาณสารคัดหลั่งของแผล และผิวหนังปกติโดยรอบของแผลบวมแดงขึ้น

3. **Burn wound cellulitis** เกิดจากการติดเชื้อจากแผลไหม้เข้าสู่ผิวหนังและเนื้อเยื่อปกติรอบแผลไหม้ โดยอาจไม่พบลักษณะของแผลไหม้ติดเชื้อเลย แต่มักมีอาการแสดงอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้เกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อรอบแผล ได้แก่ ปวดรอบแผลหรือกดเจ็บ ผิวหนังบวมร้อน ผิวหนังแดงลุกลามมากขึ้น มีหนองน้ำเหลืองหรือต่อมน้ำเหลืองอักเสบ

4. **Invasive infection in unexcised burn wounds** เป็นการติดเชื้อของแผลไหม้ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดหรือกำจัดเนื้อตายอย่างเหมาะสม อาการแสดงจะ

มีทั้งการเปลี่ยนแปลงของแผลไหม้เองและเนื้อเยื่อโดยรอบ รวมทั้งอาการแสดงทางกายอื่น อาจพบการติดเชื้อในกระแสเลือด หรือภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อร่วมด้วย ส่วนใหญ่ตรวจพบเชื้อจากการตรวจเพาะเชื้อสารคัดหลั่งหรือใน

เลือด หากมีการควบคุมระดับน้ำตาลมักพบว่าระดับน้ำตาลควบคุมได้ยากขึ้น แผลไหม้ติดเชื้อชนิดนี้มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องทำการผ่าตัดเพื่อกำจัดเนื้อเยื่อติดเชื้อออกให้มากที่สุด ร่วมกับการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม



รูปที่ 1 แผลไหม้ติดเชื้อ ซ้ำแสดง wound impetigo ขาวแสดง invasive infection

สำหรับการวินิจฉัยแผลไหม้ติดเชื้อปัจจุบันผลตรวจเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยา (tissue biopsy) ยังถือเป็น gold standard อยู่โดยจะให้การวินิจฉัยเมื่อตรวจพบการลุกลามของเชื้อก่อโรคเข้าสู่เนื้อเยื่อปกติข้างเคียง<sup>31</sup> สำหรับการเพาะเชื้อจากแผลนั้นพบว่าอาจไม่สัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อลุกลามในเนื้อเยื่อ จึงไม่สามารถใช้ทดแทนผลการตรวจทางพยาธิวิทยาได้<sup>21,31</sup> อย่างไรก็ตามการตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาไม่ได้ถูกนำมาใช้ทางคลินิกมากนัก ผู้นิพนธ์แนะนำให้วินิจฉัยแผลไหม้ติดเชื้อด้วยอาการและอาการแสดงของแผลไหม้เป็นหลัก การเพาะเชื้อจากแผลไหม้ที่สงสัยการติดเชื้อยังเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อการเลือกยาต้านจุลชีพ และหากผลเพาะเชื้อพบเชื้อราถือว่ามีความจำเป็นในการผ่าตัดเพื่อกำจัดเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อราออก<sup>5</sup> การสุ่มเพาะเชื้อ

จากบาดแผลตามรอบเวลา (routine wound culture) ไม่แนะนำเนื่องจากไม่บ่งชี้การติดเชื้อของแผลไหม้ และอาจทำให้สับสน รวมทั้งผู้ป่วยมีแนวโน้มจะได้รับยาต้านจุลชีพโดยไม่จำเป็นอีกด้วย

การรักษาแผลไหม้ติดเชื้อแนะนำการทำความสะอาดแผล ผ่าตัดเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อออก และให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ในกรณี burn wound cellulitis ที่ไม่พบลักษณะของแผลไหม้ติดเชื้อรุนแรง อาจพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพโดยไม่ต้องผ่าตัดได้ แต่ควรติดตามการเปลี่ยนแปลงของแผลอย่างใกล้ชิด ให้ความสำคัญกับอาการภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หากพบอาการดังกล่าวถือเป็นความจำเป็นในการตัดสินใจผ่าตัดเพื่อกำจัดเนื้อเยื่อติดเชื้อ<sup>5,21,31</sup> ควรสงสัยการติดเชื้อกลุ่ม *P. aeruginosa* หรือที่เรียกว่า ecthyma

gangrenosum เสมอหากผู้ป่วยมีอาการภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ร่วมกับแผลไหม้เปลี่ยนเป็นสีเทา ม่วง หรือดำ ภาวะนี้ถือเป็นภาวะเร่งด่วนในการตัดสินใจผ่าตัด เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูงหากตัดเนื้อเยื่อติดเชื้อออกช้าหรือไม่เพียงพอ

### สรุป (Conclusion)

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อในผู้ป่วยแผลไหม้เกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยแผลไหม้ที่รุนแรง และมีผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยมีความซับซ้อนมากกว่าปกติเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกายภายหลังแผลไหม้รุนแรงจะมีลักษณะใกล้เคียงกับภาวะพิษเหตุติดเชื้อ อาจจำเป็นต้องอาศัยความละเอียดรอบคอบของแพทย์ผู้รักษาร่วมกับการคัดกรองโดยใช้คะแนนทางคลินิกเช่น SOFA, qSOFA, bSIRS หรือผลบ่งชี้ทางกายภาพเช่น PCT มาช่วย หลังการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อผู้ป่วยแผลไหม้ทุกรายควรได้รับการประเมินตำแหน่งต้นเหตุการติดเชื้อที่พบได้แก่ ปอดอักเสบ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อทางสายสวนหลอดเลือด หรือการติดเชื้อของแผล การควบคุมการติดเชื้อตามตำแหน่งร่วมกับให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง การประคองสัญญาณชีพและการทำงานของระบบอวัยวะด้วยสารน้ำและยากระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดเป็นสิ่งที่ควรพิจารณาให้เหมาะสม โดยเฉพาะในกรณีเกิดภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ในกรณีแผลไหม้ติดเชื้อผู้ป่วยควรได้รับการจำแนกชนิดเก็บเนื้อเยื่อส่งเพาะเชื้อ และผ่าตัดเพื่อกำจัดเนื้อเยื่อติดเชื้อโดยเร็วโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อร่วมเป็นการติดเชื้อรา หรือสงสัยการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตสูง

### เอกสารอ้างอิง (References)

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200-11.
2. Nunez Lopez O, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, et al. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:1107-17.
3. American Burn Association. National Burn Repository 2016. Chicago, IL; 2016. Available from: <http://ameriburn.org/education/publications/>.
4. O'Sullivan ST, O'Connor TP. Immunosuppression following thermal injury: the pathogenesis of immunodysfunction. Br J Plast Surg. 1997;50(8):615-23.
5. Greenhalgh DG, Hill DM, Burmeister DM, et al. Surviving Sepsis After Burn Campaign. Burns. 2023;49(7):1487-524.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
7. Yoon J, Kym D, Hur J, et al. Validation of Sepsis-3 using survival analysis and clinical evaluation of quick SOFA, SIRS, and burn-specific SIRS for sepsis in burn patients with suspected infection. PLoS One. 2023;18(1):e0276597.
8. Victor AC, Amanda RW, Kevin SA, et al. Early identification of sepsis in burn patients using compensatory reserve measurement: A prospective case series study. Burns Open. 2022;6(4):137-145.
9. Singh SR, Dhanasekara CS, Tello N, et al. Variations in insulin requirements can be an early indicator of sepsis in burn patients. Burns. 2022;48(1):111-7.
10. Huang C, Gu Z, Jia Z, et al. Clinical study of serum procalcitonin in the early diagnosis of burns and sepsis under the background of healthy clouds. Expert Systems. 2022;39:e12850. <https://doi.org/10.1111/exsy.12850>.



11. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, et al. The Use of Procalcitonin (PCT) for Diagnosis of Sepsis in Burn Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168475.
12. Li AT, Moussa A, Gus E, et al. Biomarkers for the Early Diagnosis of Sepsis in Burns: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2022;275(4):654-62.
13. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(4):543-50.
14. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):651-62.
15. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD010959.
16. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2729-32.
17. Greenhalgh DG, Cartotto R, Taylor SL, et al. Burn Resuscitation Practices in North America: Results of the Acute Burn Resuscitation Multicenter Prospective Trial (ABRUPT). *Ann Surg*. 2023;277(3):512-9.
18. Monneret G, Finck ME, Venet F, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett*. 2004;95(2):193-8.
19. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41(12):1148-66.
20. de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, et al. Pneumonia in patients with severe burns : a classification according to the concept of the carrier state. *Chest*. 2001;119(4):1160-5.
21. Hidalgo F, Mas D, Rubio M, et al. Infections in critically ill burn patients. *Med Intensiva*. 2016;40(3):179-85.
22. Shupp JW, Pavlovich AR, Jeng JC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in burn-injured patients: a review of the national burn repository. *J Burn Care Res*. 2010;31(4):521-8.
23. Ramos GE, Bolgiani AN, Patino O, et al. Catheter infection risk related to the distance between insertion site and burned area. *J Burn Care Rehabil*. 2002;23(4):266-71.
24. Stoecklin P, Delodder F, Pantet O, et al. Moderate glycemic control safe in critically ill adult burn patients: A 15 year cohort study. *Burns*. 2016;42(1):63-70.
25. Pisarchik AN, Pocheppen ON, Pisarchyk LA. Increasing blood glucose variability is a precursor of sepsis and mortality in burned patients. *PLoS One*. 2012;7(10):e46582.
26. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49-64.
27. Hampton V, Hampton T, Dheansa B, et al. Evaluation of high protein intake to improve clinical outcome and nutritional status for patients with burns: a systematic review. *Burns*. 2021;47(8):1714-29.
28. Rollins C, Huettner F, Neumeister MW. Clinician's Guide to Nutritional Therapy Following Major Burn Injury. *Clin Plast Surg*. 2017;44(3):555-66.
29. Adjepong M, Agbenorku P, Brown P, et al. The role of antioxidant micronutrients in the rate of recovery of burn patients: a systematic review. *Burns Trauma*. 2016;4:18.
30. Berger MM. Nutrition and Micronutrient Therapy in Critical Illness Should Be Individualized. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(8):1380-7.
31. Church D, Elsayed S, Reid O, et al. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):403-34.
32. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(2):91-6.
33. Peck MD, Weber J, McManus A, et al. Surveillance of burn wound infections: a proposal for definitions. *J Burn Care Rehabil*. 1998;19:386-9.