

# 13 Septic Shock Implication of Physiopathology: A New Model for The Novel Therapy

รุจิภัฏ ศำรณสำรวกิจ

Louise Pasteur เป็นบุคคลแรกที่ค้นพบสิ่งมีชีวิตที่เรียกว่า Bacteria (1879) ต่อมาเมื่อกว่า 40 ปีที่แล้วเริ่มมีรายงานครั้งแรกเกี่ยวกับอัตราตายในเด็กที่มี Gram negative sepsis ว่าสูงถึงร้อยละ 97 ซึ่งต่อมารายงานการวิจัยของอัตราตายในผู้ป่วย sepsis พบว่าลดลงมาโดยตลอด โดยเมื่อปี พ.ศ. 2541 รายงานอัตราตายของ sepsis-induced organ failure อยู่ที่ร้อยละ 15-50<sup>1,2</sup> อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลลัพธ์การรักษาจะดีขึ้นแต่ภาวะ sepsis/ septic shock ยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่พบในไอซียูทั่วโลกและอัตราการเกิดของ sepsis/ septic shock ยังเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ส่วนหนึ่งเนื่องจากการพัฒนาเครื่องมือ/ อุปกรณ์ทางการแพทย์และความพยายามในการดูแลรักษาเพื่อช่วยเหลือให้ผู้ป่วยรอดชีวิตมากขึ้นจึงจำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ช่วยชีวิตมากขึ้นเรื่อยๆ สิ่งต่างๆ เหล่านี้ทำให้เราพบปัญหา Sepsis เพิ่มขึ้น ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าอุบัติการณ์ของ sepsis ประมาณ 50-95 ต่อประชากร 100,000 คน และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 9 ในแต่ละปี<sup>3</sup> ในประเทศไทยผู้เขียนเคยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลประมาณปี พ.ศ. 2545-47 พบอุบัติการณ์ของ Sepsis และ septic shock ประมาณร้อยละ 20 และ 5 ตามลำดับโดยคิดจากผู้ป่วยที่เข้ารักษาในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตทั้งหมดในช่วงเวลาดังกล่าว<sup>4</sup>

การให้นิยามของภาวะ sepsis, severe sepsis และ septic shock ในเด็กในอดีตใช้อ้างอิงจากนิยามของผู้ใหญ่ ต่อมาจึงมีการปรับใช้ในผู้ป่วยเด็กเมื่อปี พ.ศ. 2545 และล่าสุดเมื่อต้นปี พ.ศ. 2548 คณะกรรมการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชบำบัดวิกฤตทั้งเด็กและผู้ใหญ่จากหลายประเทศ (International experts) ได้พิจารณาจนได้ข้อตกลงในเรื่องคำจำกัดความนี้ในผู้ป่วยเด็ก โดยมีจุดมุ่งหมาย คือ ต้องการพัฒนาโครงสร้างและแนวทางในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งในที่สุดมีเป้าหมายที่จะทำให้อัตราตายลดลง ซึ่งพอจะสรุปได้ดังนี้ คือ

## SIRS

SIRS หมายถึง การตรวจพบว่ามีสิ่งตรวจพบตั้งแต่ 2 ใน 4 ข้อตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคที่กำหนด และ

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งกลุ่มอายุในผู้ป่วยเด็ก

นิยาม	ช่วงอายุ
Newborn	0 days to 1 week
Neonate	1 week to 1 month
Infant	1 month to 1 year
Toddler and preschool	2-5 years
School age child	6-12 years
Adolescent and young adult	13 to < 18 years

1 ข้อในนั้นต้องพบว่ามี Abnormal temperature หรือ leukocyte count เกณฑ์วินิจฉัยทั้ง 4 ข้อดังกล่าว ได้แก่

- Core temperature มีค่า  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  หรือ  $< 36^{\circ}\text{C}$

- Tachycardia โดยกำหนดจาก ค่า Mean heart rate  $> 2$  SD ของค่าปกติสำหรับอายุนั้น โดยที่ไม่มีผลมาจาก external stimuli, chronic drugs หรือการกระตุ้นจากความเจ็บปวด หรือสูงเกินปกติที่ใช้เวลานานกว่า  $\frac{1}{2}$  ถึง 4 ชั่วโมง หรือถ้าพบ bradycardia ( $< 10^{\text{th}}$  percentile of age) ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี โดยที่ไม่มีผลมาจาก vagal stimuli, Beta-blocker หรือ congenital heart disease หรือการที่หัวใจเต้นช้ากว่าปกติมากกว่า  $\frac{1}{2}$  ชั่วโมง

- ค่า mean RR  $> 2$  SD สำหรับอายุ หรือเครื่องช่วยหายใจ โดยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับโรค neuromuscular disease หรือได้รับยา sedation/ neuromuscular blocking agents

- Leukocyte count มีค่ามากกว่าหรือน้อยกว่าปกติ (ไม่สัมพันธ์กับ chemotherapy) หรือมีค่า immature neutrophil มากกว่า 10%

#### การติดเชื้อ (Infection)

การสงสัยการติดเชื้อหรือพิสูจน์ว่าติดเชื้อจริง (โดย positive culture, tissue stain, หรือ PCR test) หรือ

อาการทางคลินิกบ่งชี้ว่าจะติดเชื้อ หลักฐานต่างๆ รวมถึงการตรวจร่างกายพบความผิดปกติ รูปถ่ายรังสี หรือการตรวจพบทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจพบ WBC ในสิ่งคัดหลั่งจากอวัยวะบางแห่งที่ไม่ควรพบ หรือการตรวจทางรังสีวิทยาตรวจพบเข้าได้กับ pneumonia หรือการตรวจพบ petechial หรือ purpuric rash หรือ purpura fulminans

เราสามารถให้คำนิยามของภาวะ Sepsis และ septic syndrome ตาม New International pediatric sepsis consensus conference ดังนี้

#### Sepsis

เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นมาจากการติดเชื้อมีผลมาจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถต่อต้านเชื้อโรคได้ โดยมีอาการตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปดังต่อไปนี้ คือ มีลักษณะของ systemic inflammatory response เช่น ไข้, hypothermia, เม็ดเลือดขาวสูง (leukocytosis) หรือต่ำ (leukopenia) กว่าปกติ, หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) เมื่ออวัยวะต่างๆ เริ่มทำงานไม่เพียงพอ เราจะเรียกภาวะนั้นว่า severe sepsis<sup>5</sup> ในกลุ่มนี้พบว่าการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในกระแสเลือด พบเป็นอัตราส่วนสูงที่สุดโดยคิดเป็นร้อยละ 80 ของผู้ป่วย sepsis<sup>3</sup>

ตารางที่ 2 แสดง vital signs, laboratory variables (HR, leukocyte count, systolic blood pressure)

Age Group	Heart Rate, Beats/Min		Respiratory Rate, Breaths/Min	Leukocyte Count, Leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Systolic Blood Pressure, mmHg
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	$>180$	$<100$	$>50$	$>34$	$<65$
1 wk to 1 mo	$>180$	$<100$	$>40$	$>19.5$ or $<5$	$<75$
1 mo to 1 yr	$>180$	$<90$	$>34$	$>17.5$ or $<5$	$<100$
2-5 yrs	$>140$	NA	$>22$	$>15.5$ or $<6$	$<94$
6-12 yrs	$>130$	NA	$>18$	$>13.5$ or $<4.5$	$<105$
13 to $<18$ yrs	$>110$	NA	$>14$	$>11$ or $<4.5$	$<117$

NA, not applicable.

**Severe sepsis**

หมายถึง ภาวะ Sepsis ที่พบร่วมกับหลักฐานข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่ cardiovascular dysfunction หรือ ARDS หรือพบการทำงานของอวัยวะต่างๆ ตั้งแต่ 2 อวัยวะขึ้นไปทำงานผิดปกติไป

**Septic shock**

หมายถึง ภาวะ sepsis ที่พบร่วมกับภาวะ hypotension ในขณะที่ได้รับ fluid resuscitation ที่เพียงพอ และตรวจพบภาวะ hypoperfusion ร่วมด้วย

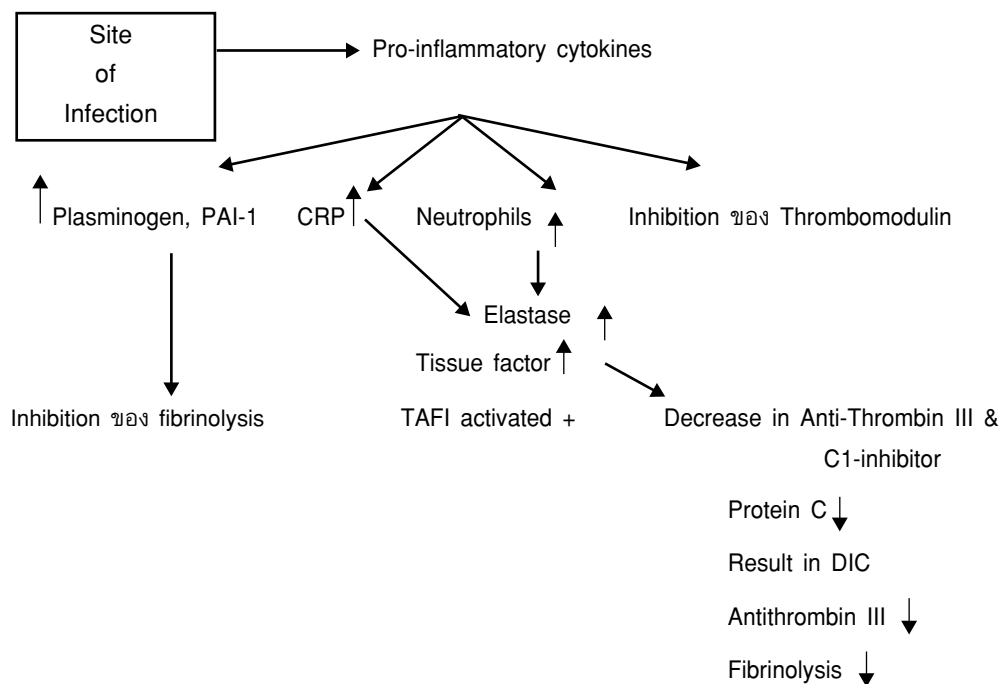
**กลไกการเกิดโรคและแนวทางการรักษาผู้ป่วย Septic shock**

ภาวะ Septic shock มีผลมาจากการขาด intravascular volume ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของระบบ

การไหลเวียนของเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจที่ทำงานผิดปกติ ซึ่งการเกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เกิดที่ระยะเวลาต่างกันออกไป จากข้อมูลในปัจจุบันแสดงให้เห็นถึงกลไกการเกิดโรคของภาวะ Sepsis/ septic shock ขึ้นกับตัวกระตุ้นที่สำคัญของ systemic inflammation ได้แก่

1. Endotoxin หรือ lipopolysaccharide (LPS) ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ cell wall ของ Gram negative bacteria
2. Super antigens หรือสารพิษจากเชื้อ Gram positive bacteria, mycobacteria และ virus
3. ความผิดปกติและการทำลายของระบบการแข็งตัวของเลือด

โดยกลไกเริ่มจาก circulating LPS เข้าจับกับ CD14 receptor บนผิวของ macrophage มีผลทำให้

**Interaction between coagulation system and inflammation**

PAI-1; Plasminogen activator inhibitor-1

CRP; C-reactive protein; +TAFI; Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

Activated protein C; a major inhibitor of PAI-1

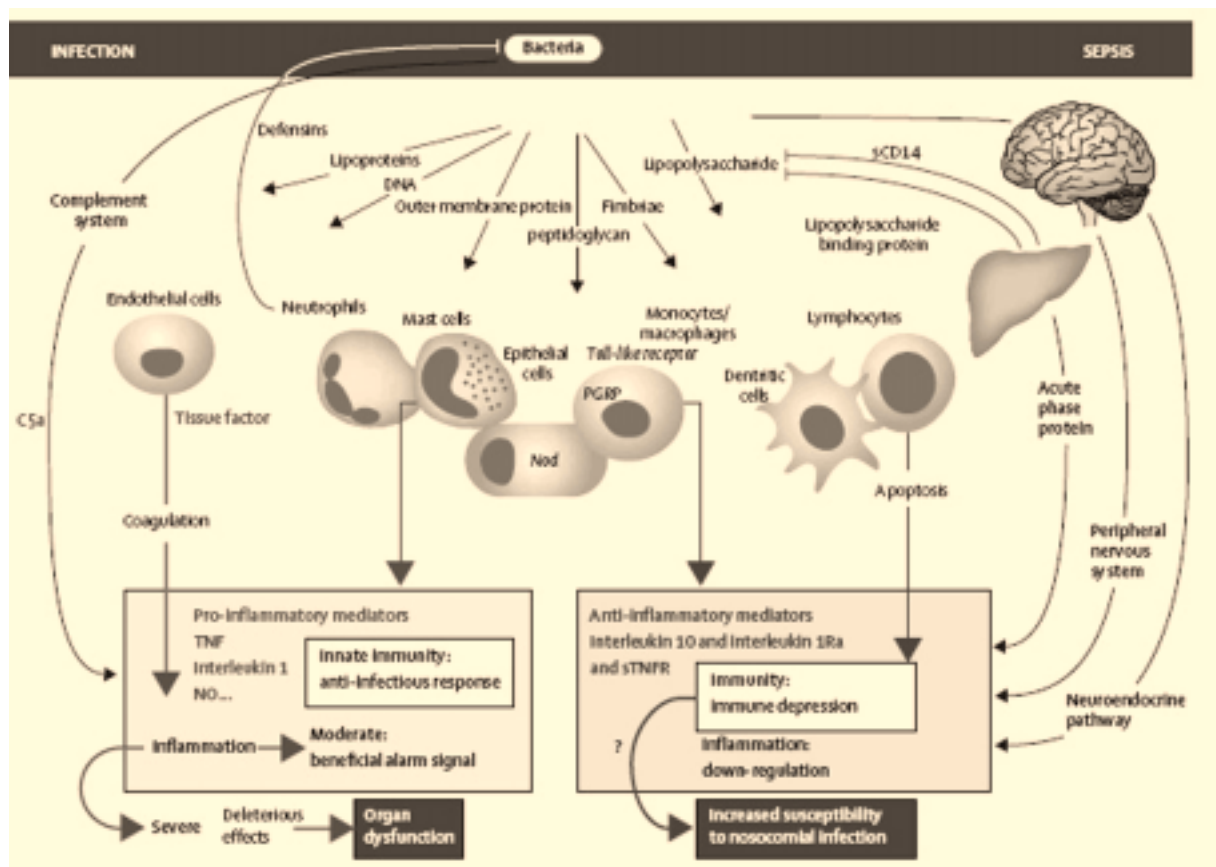
แผนภูมิที่ 1 แสดง Novel Pathophysiology ของการเกิดภาวะ Septic shock<sup>6,7</sup>

เกิดการกระตุ้นและมีการแสดงออกของ inflammatory genes ต่างๆ โดยปกติร่างกายจะมีกลไกที่ซับซ้อนในการป้องกันการติดเชื้อ แต่เมื่อใดก็ตามที่ร่างกายเรามีภาวะภูมิคุ้มกันที่ลดลงหรือบกพร่องจะทำให้เกิดการติดเชื้อขึ้นได้ เนื่องจากความซับซ้อนของภูมิคุ้มกันนี้เองทำให้การคิดหาวิธีใหม่ในการรักษาภาวะ sepsis หรือ shock เป็นไปได้ยากโดยทฤษฎีแล้วการป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อและการใช้วิธีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นแนวทางหนึ่งในการรักษาและป้องกันภาวะ sepsis ในปัจจุบัน

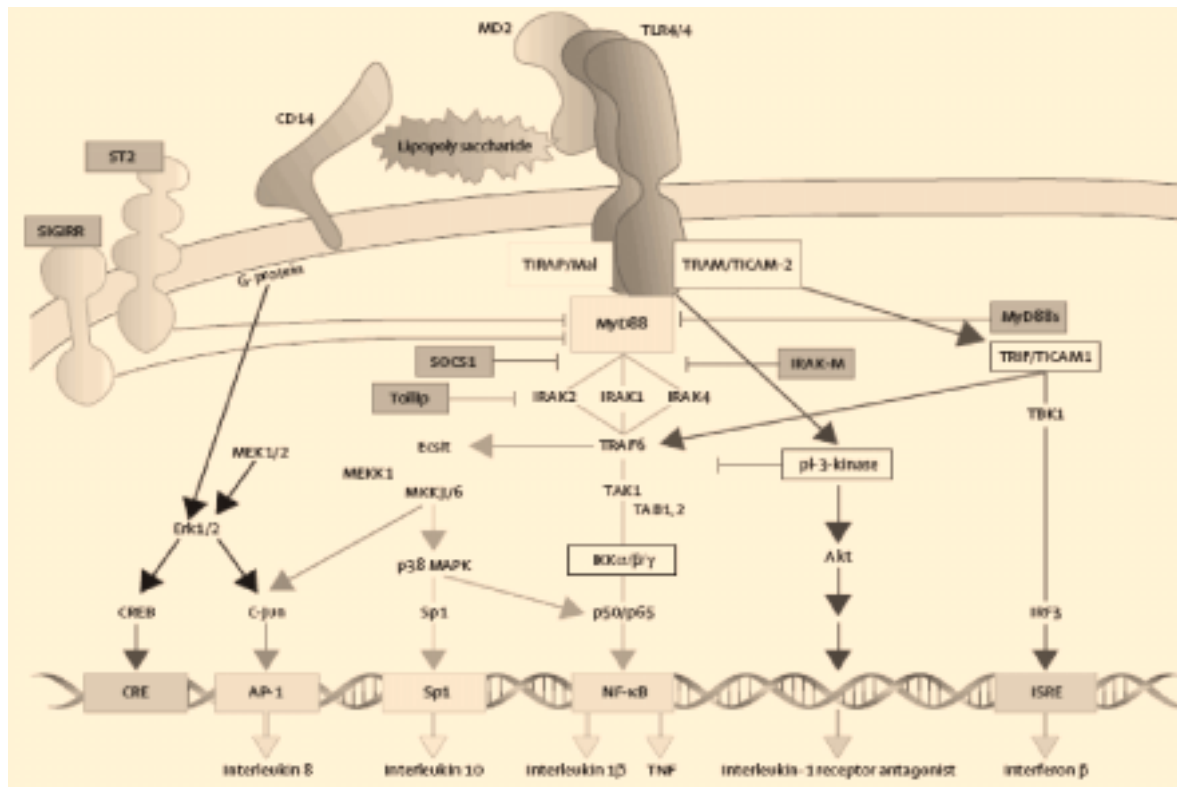
### บทบาท Patterns ของการตอบสนองต่อการติดเชื้อและความสำคัญของ Toll Like Receptors (TLR)

กลไกการตอบสนองของระบบ immune system

ในร่างกายเกิดขึ้นจากการจดจำและการตอบสนองที่เป็นระบบของร่างกายต่อสิ่งแปลกปลอมที่เรียกว่า Pattern of recognition และตัวรับการกระตุ้น (receptors) ที่มีผลนั้นเรียกว่า Toll like receptors (TLR) เช่น Toll interleukin-1 receptor (TIR) domain ซึ่งนับถึงในปัจจุบันเราพบ TLR ในคนทั้งหมด 10 แบบ และยังคงพบจำนวนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ การตอบสนองระหว่าง microbial-associated molecular patterns และ receptors นี้เองจะมีผลกับการกระตุ้นต่อ adaptors ตัวอื่นๆ ต่อไป เช่น Myeloid differentiation protein 88(MyD), protein inducing interferon beta (TRIF) ซึ่งจะมีผลต่อการสร้าง nuclear factor-kB, Interferon beta โดยที่ TLR ทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญของ innate immunity



ภาพที่ 1 แสดงกลไกการเกิดโรคโดย เริ่มต้นจากการติดเชื้อ Bacteria มีผลกระตุ้นผ่านไปตามอวัยวะต่างๆ, inflammatory cells, receptors, endothelial cells เกิดการตอบสนองต่อการติดเชื้อที่แตกต่างกัน



ภาพที่ 2 แสดง Lipopolysaccharide-induced intracellular signalling cascade

MD2 (myeloid differentiation), CRE = cyclic AMP-responsive element, CREB = CRE binding protein

ทำให้ร่างกายสามารถตอบสนองต่อการติดเชื้อได้อย่างรวดเร็ว Nod1 และ Nod 2 protein เป็น intracellular pattern recognition receptors, Nod1's ligand เป็น peptidoglycan fragment ที่เป็นส่วนสำคัญกับเชื้อ Gram negative ส่วน Nod2 จะตอบสนองกับ muramyl dipeptide ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่เล็กที่สุดของ bioactive fragment ขณะที่ Peptidoglycan recognition proteins (PGRPs) ทำหน้าที่เป็นตัวรับการกระตุ้นอีกทางหนึ่ง<sup>9-11</sup>

กลไกการกระตุ้นของเชื้อแบคทีเรียผ่านตัวรับสิ่งกระตุ้นที่ฝังตัวอยู่บน cell membrane ของ macrophage/ monocyte, neutrophils เช่น ผ่าน CD14 หรือ MD2/TLR4 ซึ่งในที่สุดทำให้มีการหลั่งสารที่เรียกว่า cytokine ออกมา

การรักษาในอนาคตโดยการใช้<sup>12-15</sup>

### 1. TLR blocking agent

การค้นหาค้นหา antagonist ต่อ TLR protein อาจจะมีประโยชน์ต่อการรักษา systemic micro-bacterial infections ซึ่งการ block TLR จะมีผลทำให้ biological consequence ลดลง ตัวอย่าง เช่น การใช้ blocking agent ต่อ soluble TLR4 ใน Gram negative bacteria หรือ soluble TLR2 ที่มีผลต่อการติดเชื้อ staphylococcus

การค้นหาค้นหาสารที่มีหน้าที่รบกวนการทำงานของ extracellular domains ของ TLR ตัวอย่าง เช่น LPS antagonist ที่รวมตัวกับ TLR4/LPS อาจทำให้ลดการกระตุ้นของ intracellular signals ลงได้

การค้นหาค้นหา small molecule ที่รบกวนการทำงานของ intracellular domains ของ TLRs เช่น การป้องกันการดำเนินงานของ MyD88 โดยจะสามารถยับยั้งการกระตุ้นของ TLR family/IL-1R