

Surgical infection

เรียบเรียงโดย นพ.ศรีปกรณ์ อ่อนละม้าย

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.นพ.ชูกิจ ศรีทองเสถียร

Pathogenesis of infection

ภาวะการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เชื้อ bacteria นั้น มีปัจจัยหลัก 4 ปัจจัย ที่ต้องพิจารณา ได้แก่ Host defenses, Bacterial factors, Bacterial-host interaction และ Immune response to infection

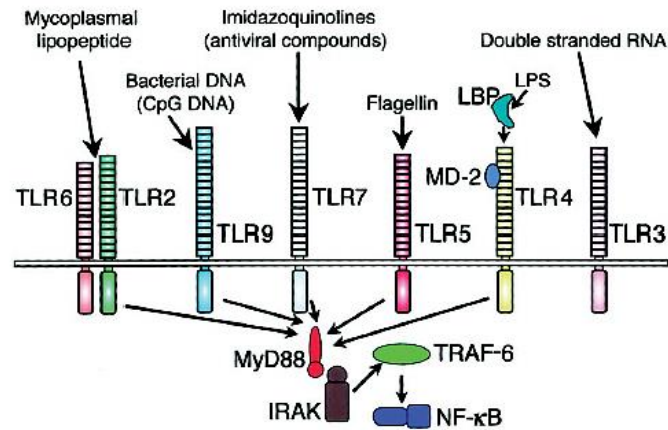
Host Defenses ประกอบด้วย physical barrier, Humoral components และ Cellular components ซึ่งทั้ง 3 ส่วน ก็มีทั้งส่วนที่เป็น innate immunity ซึ่งมีตั้งแต่เกิดและส่วนที่เป็น adaptive immunity ที่เกิดขึ้นภายหลัง

Host Defenses	Innate immunity	Adaptive immunity
Physical barrier	Skin Mucosal epithelium Secretions(skin surface, gut lumen)	IgA in gut lumen
Humoral components	Lysozyme Complement components (C3a, C5a and C3b, C5b) Cytokines	Antibodies(IgG and IgM) Cytokines(Th1, Th2)*
Cellular components	Phagocytic cell(mononuclear cells, polymorphonuclear cells) Natural killer cells Dendritic cells	Dendritic cells T-cells(helper*, cytotoxic, memory) B cells

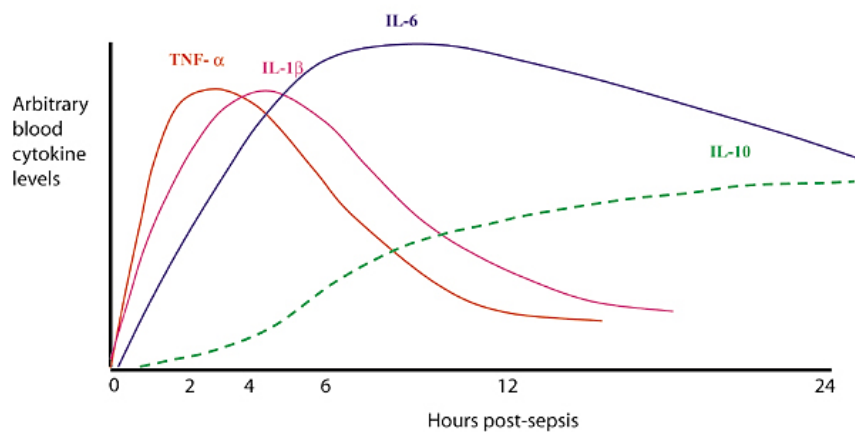
*Th1 = T helper (type 1) cells, Th2 = T helper (type 2) cells

Bacterial factors ในปัจจุบันค้นพบแล้วว่า bacteria โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cell wall ของ bacteria จะทำหน้าที่เสมือน antigen ต่อ immune cell ชนิดต่างๆ ของ host ซึ่ง บนผิวของ immune cell เหล่านี้ จะมี receptor ที่เรียกว่า Toll-Like-Receptor (TLR) คอยทำหน้าที่เป็นตัวรับ antigen หรือ cell wall ของ bacteria โดย cell wall ของ gram negative bacteria ซึ่งประกอบไปด้วย lipo-polysaccharide(LPS) จะจับกับ TLR-4 และ cell wall ของ gram positive bacteria ซึ่งประกอบไปด้วย lipo-protein จะจับกับ TLR-2

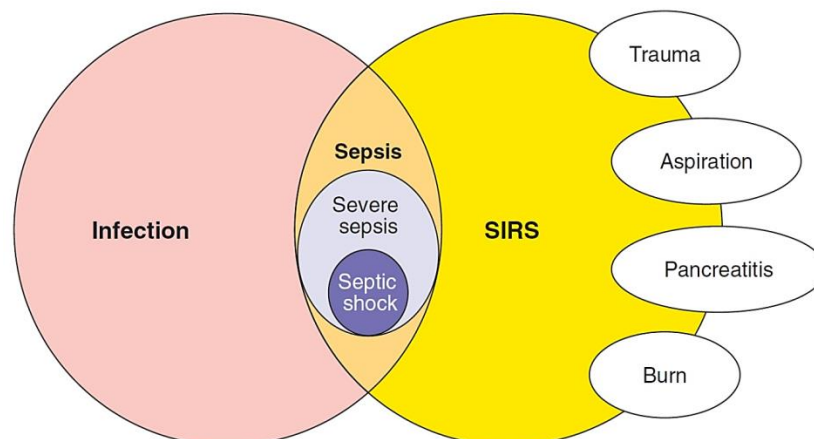
Bacterial-host interaction เมื่อมี antigen มาจับกับ receptor บนผิวของ immune cell ก็เกิด downstream effect จนกระทั่งมีการปลดปล่อย NF-kB ออกมาใน cytoplasm แล้วส่งเข้า nucleus เพื่อกระตุ้นให้มีการสร้าง Cytokine ต่างๆ ออกมา มีการกระตุ้น mediators ต่างๆ ออกมาแล้วเกิด clinical inflammation ไข้ ปวด บวม แดง ร้อน



Immune response to infection มีความสำคัญมาก การที่เชื้อ bacteria จะเข้าสู่ร่างกายเราได้ จะต้องมีการถูกทำลายของ barrier คือ mucosal epithelium มีคนศึกษาว่าตัว mucosal epithelium เอง มีการสร้าง cytokine IL-8 ซึ่งหน้าที่ของมันคือ chemoattractant ซึ่งตัวที่ถูกดึงดูดเข้ามาก็คือ PMN แล้วมีทำลาย bacteria มีการสร้าง cytokine ตัวที่สำคัญคือ tumor necrotic factor TNF- แต่ตัวนี้วัดค่อนข้างยาก เพราะต้องวัดภายใน 2 ชั่วโมงเมื่อมี infection



Cytokines มี 2 ชนิด คือ Pro-inflammatory cytokines ตัวที่เด่นๆ เช่น IL-1, TNF- และ Anti-inflammatory cytokines ตัวที่เด่นๆ เช่น IL-4, IL-10 เมื่อมีการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง cytokines ออกมามากๆ ก็จะเกิด SIRS: Systemic inflammatory responses ซึ่งเกิดได้จาก trauma, burn, pancreatitis หรือเกิดจาก infection ก็ได้ ซึ่งถ้าเรา definite ได้ว่ามี infection ร่วมกับ clinical SIRS ก็จะเรียกว่า Sepsis



Definitions

Term	Definitions
Infection	Identifiable source of microbial insult
SIRS	≥ 2 of following criteria are met: Temperature 38°C or $<36^{\circ}\text{C}$ Heart rate >90 bpm Respiratory rate >20 bpm or $\text{PaCO}_2 >32$ mmHg or mechanical ventilation WBC $>12,000/\mu\text{L}$ or $<4,000/\mu\text{L}$ or band forms $>10\%$
Sepsis	SIRs + documented infection
Severe sepsis	Sepsis with organ dysfunction, hypoperfusion or hypotension
Septic Shock	Sepsis with hypotension and perfusion abnormalities despite adequate volume replacement
MODS	Presence of altered organ function that need intervention

Pathogenesis of sepsis

- Bacterial components (Cell wall)
- Host immune responses; 3 major entities
 - Cytokine cascade
 - Pro-inflammatory cytokines (T helper 1 (Th_1))
 - Anti-inflammatory cytokines (T helper 2 (Th_2))
 - Mediators: NO, O_2
 - Apoptosis of immune and non-immune cells

Role of cytokines

Sepsis is associated with the production of many cytokines including:

- Pro-inflammatory cytokines (early phase; SIRS): IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12
- Anti-inflammatory cytokines (late phase; CARS): IL-4, IL-10, IL-13

IL-6, IL-8 มีการศึกษากันเยอะ เพราะเจาะเลือดพบมากที่สุดของคนไข้ sepsis เนื่องจาก IL-6, IL-8 จะขึ้นสูงในช่วง 6-12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมี sepsis แต่จริงๆ แล้ว process มันเริ่มมาก่อนหน้านั้น ตัวแรกที่มีการสร้างออกมาในภาวะ sepsis คือ TNF- α ซึ่งเรามักจะ detect ไม่ทัน ต้องจับคนไข้มาฉีด bacteria เข้าสู่กระแสเลือดแล้วเจาะเลือดดูถึงจะ detect ได้ ซึ่งในความเป็นจริง ทำไม่ได้ เราจึงเจอ IL-6, IL-8 เยอะ เพราะมัน peak ในช่วงที่คนไข้เริ่มมี clinical sepsis มาให้เราเจาะเลือด

ส่วน anti-inflammatory cytokines จะตามมาใน late phase เพื่อมายับยั้งผลของ pro-inflammatory cytokines ซึ่งตัว anti-inflammatory cytokines ที่มีการศึกษากันเยอะก็คือ IL-10

Pro-inflammatory cytokines จะมีการกระตุ้น biochemical systems (complement system, coagulation pathway, kinin, etc.) กระตุ้น endothelial cells, PMN/platelets จากนั้นจะมีการ release secondary mediators ได้แก่ NO, prostaglandins, vasoactive agents, endorphins, free- O_2 radicals, เป็นต้น ผลที่เกิดขึ้นก็คือ systemic effect ต่างๆ เช่น ไข้ ปวด บวม แดง ร้อน

Sequential Stages in Sepsis

Stage 1: In response to injury /infection, the local environment produces cytokines เริ่มมี SIRs

Stage 2: Small amounts of cytokines are released into the circulation: SIRs มากขึ้น มีการกระตุ้นการสร้าง

cytokine ออกมาก่อให้เกิด systemic inflammation

- Recruitment of inflammatory cells
- Acute Phase Response
- Normally kept in check by endogenous anti-inflammatory mediators (IL-10, PGE2, Antibodies, Cytokine receptor antagonists)

Stage 3: Failure to control inflammatory cascade: SIRs มากขึ้นอีก ไข้สูงมาก เริ่ม control inflammation ไม่ได้ เริ่มมี organ failure

- Loss of capillary integrity
- Stimulation of Nitric oxide Production
- Maldistribution of microvascular blood flow
- Organ injury and dysfunction

Stage 4: Compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) คนไข้ใกล้ตายเจาะเลือดเจอ IL-4, IL-10, IL-13 เยอะมากๆ เกิด multi-organ failure

- Inappropriate and excessive anti-inflammatory responses
- Immunosuppression
- Multiple organs injuries
- Significant morbidity and mortality

Surgical Infection

- Definition

Infections that require operative treatment or result from operative treatment

- Specific Surgical Infections

- Surgical Site Infections
- Skin and Soft Tissue Infections
- Intra-abdominal Infections
- Sepsis
- Organ specific Infections
- Catheter Related Infections
- Post-operative Nosocomial Infections

Surgical Site Infection (SSI)

- Definition of SSI

An infection related to an operative procedure that occurs at or near the surgical incision within 30 days after surgery or within 1 year if a prosthetic implant is in place

- Epidemiology

- SSI is most common nosocomial infections
- 38% of nosocomial infections
- Overall rates at 14 and 30 days of 3.1 and 4.8 per 1000 procedures
- Increased total costs of treatment more than 300% ในประเทศไทยมีการศึกษาแล้วว่า การเกิด surgical site infection จะทำให้อัตราการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น 12.5 วัน และเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นอีกคนละ 4,544 บาท
- Non-teaching hospitals: 4.6%
Small hospitals (< 500 beds): 6.4%
Large hospitals (>500 beds)
- Teaching hospital : 8.2%
- Increased risk of SSI in cancer surgery procedures
- Rate of SSI due to surgical procedures
Gastric surgery: 2.8-12.3%
Colon surgery: 4.3-10.5%
Small bowel surgery: 5.3-10.6%
Liver/pancreatic surgery: 2.8-10.2%
Exploratory laparotomy: 1.9-6.9%
Appendectomy: 1.3-3.1%
- Rate of SSI in ambulatory surgery is relatively low (3/1000 procedures at 14 days, 4.8/1000 procedures at 30 days)

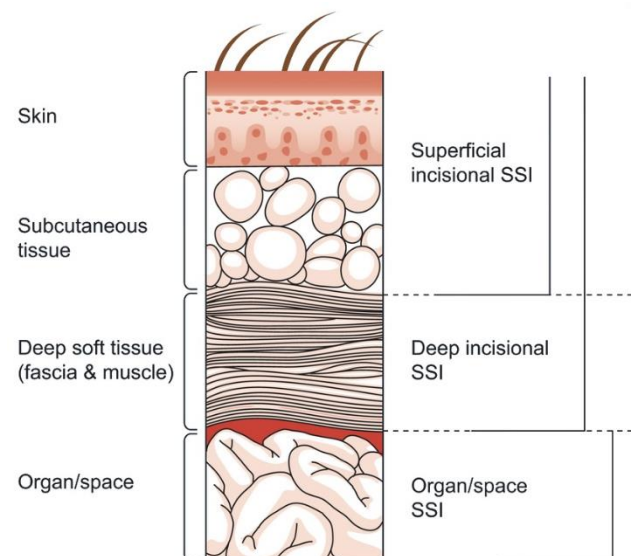
- Classifications of SSI

1. Incisional infections

- 1.1. Superficial infection : limit to skin เหนือ sheath
- 1.2. Deep incisions อยู่เหนือชั้น muscle

2. Organ/space infections

In case of deep incisional SSI, tenderness may extend beyond the margin of erythema and creptus, cutaneous vesicle, or bullae may be present



Classifications of surgical wounds

Class	Definition
Class I: Clean	Uninfected operative wound where no inflammation is encountered and respiratory, GI, genital, and urinary tracts aren't entered.
Class II: Clean/contaminated	Operative wound that enters the respiratory, GI, genital, or urinary tract under controlled conditions without unusual contamination when no infection or major break in technique has occurred
Class III: Contaminated	Open, fresh, accidental wound from surgery with a major break in sterile technique or gross spillage from GI tract; incision in which acute, nonpurulent inflammation is encountered (including necrotic tissue without evidence of purulent drainage, such as dry gangrene).
Class IV: Dirty/infected	Old traumatic wounds with retained devitalized tissue; procedures with existing clinical infection (purulence already present in wound) or perforated viscera.

Wound class, representative procedures, and expected infection rates

WOUND CLASS	EXAMPLES OF CASES	EXPECTED INFECTION RATES
Clean (class I)	Hernia repair, breast biopsy specimen	1%–2%
Clean/contaminated (class II)	Cholecystectomy, elective GI surgery (not colon)	2.1%–9.5%
Clean/contaminated (class II)	Colorectal surgery	4%–14%
Contaminated (class III)	Penetrating abdominal trauma, large tissue injury, enterotomy during bowel obstruction	3.4%–13.2%
Dirty (class IV)	Perforated diverticulitis, necrotizing soft tissue infections	3.1%–12.8%

Risk factors of SSI

Several other patient characteristics have been identified as risk factors for SSI

- Age
- Diabetes
- Obesity
- Cigarette smoking
- Immunosuppression
- Malnutrition
- Preoperative colonization with potentially pathogenic microorganisms
- Presence of infection at a nonsurgical site
- History of prior skin infection
- Recent surgery
- Duration of preoperative hospitalization
- Severity of underlying illness(es)

Several factors related to the surgical environment and operative practices have been identified as risk factors for SSI. These include:

- Preoperative hair removal (particularly shaving)
- Inordinate personnel traffic during an operation
- Excessive use of electrosurgical cautery units
- Presence of a prosthesis or other foreign body
- Degree of tissue trauma
- Need for blood transfusion

Factors that may impact the rate of SSIs (apart from antimicrobial prophylaxis) include

- Attention to basic infection control strategies
- Surgical technique
- Prolonged duration of surgery
- Hospital and operating room environments
- Instrument sterilization
- Preoperative preparation (surgical scrub, skin antisepsis)
- Perioperative management (thermoregulation, glycemic control)
- Underlying medical condition of the patient

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) risk index category

ใช้ parameter 3 อย่าง คือ Wound class, ASA class, และ Length of procedure เพื่อ predict ความเสี่ยงที่จะเกิด SSI

Risk factor	Point
Wound class	
- Clean or Clean/Contaminated	0
- Contaminated or Dirty/Infected	1
ASA class	
- 1 or 2	0
- 3, 4, or 5	1
Length of procedure	
- <75 th percentile of similar procedures	0
- >75 th percentile of similar procedures	1

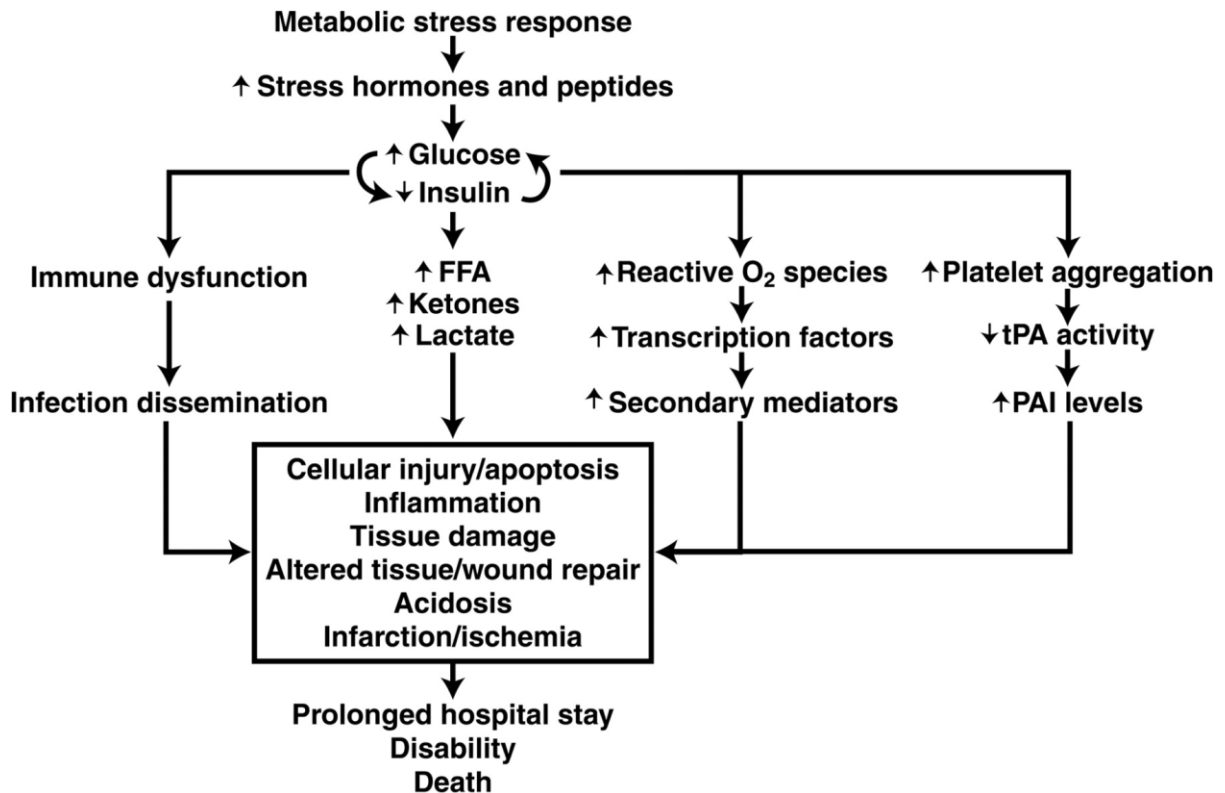
Prevention of SSI

Hand hygiene and barrier devices:

- Cleansing of hands and forearms with an antiseptic agent
- Alcoholic solution may be as effective as traditional hand scrubbing with antiseptic soap for prevention of SSIs
- Either antimicrobial soap or an alcohol-based hand rub may be used
- The primary role for barrier devices is to protect operating room personnel from exposure to infectious blood or body fluids. Their role in SSI prevention is not supported by rigorous study

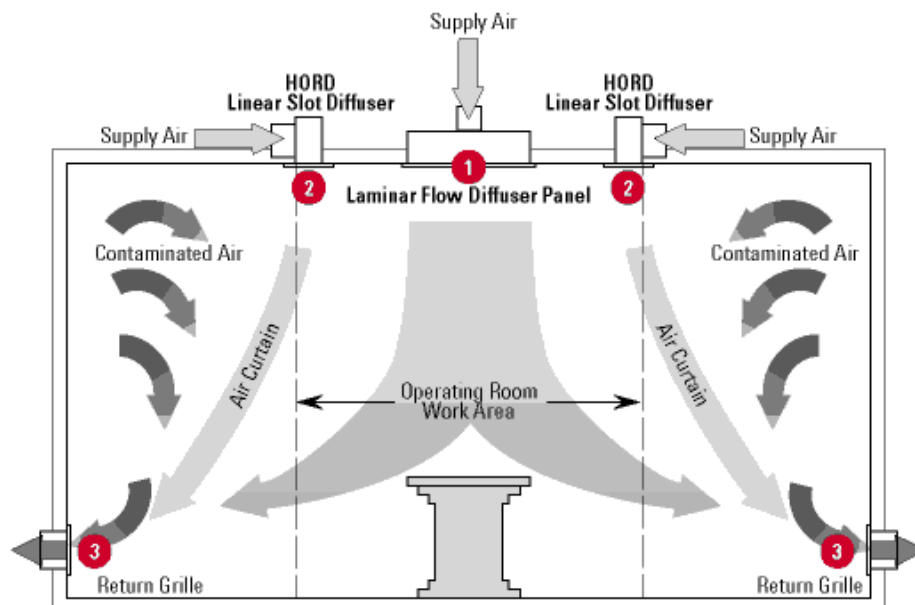
Preoperative control

- Control patient blood sugar
 - ใน DM จะมีภาวะ hyperglycemia ซึ่งมีผลทำให้ PMN มี phagocytic function ลดลง เกิด infection ได้ง่ายขึ้น นอกจากนั้น hyperglycemia ยังทำให้มีการสร้าง collagenase มากขึ้น ทำให้ wound healing process ช้าลง ถ้าสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ <200 mg/dl อัตราการเกิด SSI จะน้อยลงกว่าในรายที่ไม่ได้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด



- Decolonization & antiseptics
 - Infection prior to elective surgical procedures should complete treatment
 - Preoperative skin cleansing with Chlorhexidine-alcohol is superior to povidone-iodine and iodine-alcohol
 - Chlorhexidine is not inactivated by blood or serum
- Hair Removal
 - Presence of hair does not increase SSI
 - Preoperative hair removal has been associated with an increased risk for SSI
 - Razor blades increase SSI
 - Shaving is associated with the highest risk of SSI, followed by clipping and depilatory creams
 - Rates of SSI for shaving, clipping, or use of depilatory creams were 5.6, 1.7, and 0.6 percent
 - The lowest rates of SSI have been observed when hair was removed just prior to the surgical incision

- Intraoperative control
 - Good surgical technique reduces the risk of SSI
 - Gentle traction, effective hemostasis, removal of devitalized tissues, obliteration of dead space
 - Irrigation of tissues with saline to avoid excessive drying
 - Avoid extensive cauterization
 - Fine non-absorbed monofilament suture material
 - Judicious use of closed suction drains
 - Wound closure without tension
 - “Surgical safety checklists” demonstrates to decrease the rates of postoperative complications, including SSI
 - Minimally invasive and laparoscopic-assisted procedures are associated with lower rates of SSI than open procedures
- Environmental controls
 - Operating room environment
 - Maintain ≥ 15 air changes per hour
 - Maintain positive-pressure ventilation with laminar flow
 - Filter all air, recirculated and fresh, through the appropriate filters
 - Keep operating room doors closed
 - Laminar airflow reduce burden of microorganisms in operating room for patients undergoing implantation of prosthetic material, insufficient evidence supporting its routine use



- Supplement oxygen: High inspired (median 80 percent) oxygen was overall associated with a decreased incidence of SSI (28% -->13%) compared with normal inspired (median 30 %)
- การผ่าตัดในภาวะที่ผู้ป่วยมี hypothermia จะเกิด Oxygen free radical ทำให้ impaired immune function, การผ่าตัดที่ 37 องศา มี SSI rate 6% ส่วนการผ่าตัดที่ 34 องศา มี SSI rate มากถึง 19% ต่างกัน 3 เท่า
- Postoperative control
 - Red cell transfusions have been associated with an increased risk of infection, including SSI
 - Glucose control: Postoperative hyperglycemia has been associated with increased risk of infection

Guidelines of prophylactic antibiotics

Recommended in dirty wound, contaminated wound, clean-contaminated wound, some clean wound

- Prosthesis is inserted
- Vascular surgery
- Neurosurgery
- Bone is incised (craniotomy, sternotomy)
- High risk patients e.g. old, DM, co-morbidity
- Controversy on cases of clean surgery of soft tissues (eg, breast, hernia)

หลักการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อแผลผ่าตัดได้ดังนี้

1. ใช้ยาปฏิชีวนะ ตามลักษณะหรือชนิดของการผ่าตัดคือการผ่าตัดที่ผ่านผิวหนังแต่ไม่ได้เข้าช่องท้องหรือหลอดลม แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดที่ครอบคลุมเชื้อ Gram positive เท่านั้นก็เพียงพอแต่หากต้องผ่าตัดผ่านเข้าไปในช่องท้องแนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดที่ครอบคลุมเชื้อทั้ง Gram positive และ gram negative เป็นต้น
2. แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดเป็นหลักโดยให้ฉีดก่อนลงมีดผ่าตัด 30-60 นาที
3. หากทำการผ่าตัดนานเกินกว่าระยะเวลาครึ่งชีวิตของยาปฏิชีวนะ 2 เท่าแนะนำให้ฉีดยาปฏิชีวนะอีกครั้ง
4. หากการผ่าตัดนั้นมีการเสียเลือดมากกว่า 3 unit แนะนำให้ฉีดยาปฏิชีวนะอีกครั้ง
5. หลังจากการผ่าตัดเสร็จสิ้นแนะนำให้ฉีดยาปฏิชีวนะต่อไม่เกิน 24 ชั่วโมง

Prophylactic use of antibiotics

SITE	ANTIBIOTIC	ALTERNATIVE (E.G., PENICILLIN ALLERGIC)
Cardiovascular surgery	Cefazolin, cefuroxime	Vancomycin, clindamycin
Gastroduodenal area; small intestine, nonobstructed	Cefazolin	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside or aztreonam or fluoroquinolone
Biliary tract: open procedure, laparoscopic high risk	Cefazolin, cefoxitin, cefotetan, ceftriaxone, ampicillin-sulbactam,	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside or aztreonam or fluoroquinolone Metronidazole + aminoglycoside or fluoroquinolone
Biliary tract: laparoscopic low risk	None	none
Appendectomy, uncomplicated	Cefoxitin, cefotetan, cefazolin + metronidazole	Clindamycin + aminoglycoside or aztreonam or fluoroquinolone Metronidazole + aminoglycoside or fluoroquinolone
Colorectal surgery, obstructed small intestine	Cefazolin or ceftriaxone plus metronidazole, Ertapenem, cefoxitin, cefotetan, ampicillin-sulbactam	Clindamycin + aminoglycoside or aztreonam or fluoroquinolone, metronidazole + aminoglycoside or fluoroquinolone
Head and neck; clean contaminated	Cefazolin or cefuroxime + metronidazole, ampicillin-sulbactam	clindamycin
Neurosurgical procedures	Cefazolin	Clindamycin, Vancomycin
Orthopedic surgery	Cefazolin, ceftriaxone	Clindamycin, Vancomycin
Breast, hernia	Cefazolin	Clindamycin, Vancomycin

Treatment of SSI

- Cultures are not mandatory for the management of superficial incisional SSI
- Deeper or hospital acquired infection, exudate or drainage specimens should sent for culture
- More severe SSI, such as necrotizing soft tissue infection (NSTI), are need immediate surgical attention
- The first step → Open and examine the suspicious portion and decide about further surgical treatment
- Deeper SSI may require formal surgical exploration and debridement
- Organ or space SSI are directly related to surgical procedures and may remain occult symptoms, require some form of imaging