



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*
ดื้อยาต้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชลบุรี

The Incidence and Risk Factors of Antimicrobial Resistance
Acinetobacter baumannii in Chonburi Hospital

โดย

นสภ. ณัฐวิธศรี	นิตยสุภาภรณ์	รหัส 57210115
นสภ. ธนัชพร	บุตรี	รหัส 57210181
นสภ. โชติกา	ไชยลาภ	รหัส 57210184

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตาม
หลักสูตรปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

ดื้อยาต้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชลบุรี

The Incidence and Risk Factors of Antimicrobial Resistance

Acinetobacter baumannii in Chonburi Hospital

โดย

นสภ. ณัฐวิสร	นิตยสุภาภรณ์	รหัส 57210115
นสภ. ธนัษพร	บุตรี	รหัส 57210181
นสภ. ไชติกา	ไชยลาภ	รหัส 57210184

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตาม

หลักสูตรปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ปัญหาการติดเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาวิกฤตระดับชาติ ส่งผลทำให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จากข้อมูลของคณะกรรมการวิจัยและพัฒนาระบบการควบคุมและป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขพบว่าเชื้อที่ก่อโรคเป็นอันดับหนึ่ง คือ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) และจากข้อมูลรายงานจาก WHO (world health organization) พบว่า *A. baumannii* จึงเป็นเชื้อที่ต้องการแก้ไขเป็นอันดับแรก เนื่องจากมีกลไกการดื้อยาที่ส่งผลต่อการดื้อได้หลายกลไก จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการดื้อยาได้ง่าย จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาต้านจุลชีพมีดังนี้ เพศชาย อายุ ≥ 65 ปี การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต การได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดในกระเพาะอาหาร การมีประวัติเคยรักษาด้วยยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือนที่ผ่านมา การมีแผลเรื้อรังหรือแผลติดเชื้อ การได้รับการสอดใส่ท่อหรือสายสวนเข้าสู่ร่างกาย การมีประวัติเคยติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในโรงพยาบาล ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การผ่าตัด การมีแผลไฟไหม้

โรงพยาบาลชลบุรี เป็นโรงพยาบาลประจำจังหวัดชลบุรี จากการสำรวจข้อมูลเบื้องต้นของคณะผู้วิจัย พบผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อพบเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาต้านจุลชีพจากการติดเชื้อในตำแหน่งต่าง ๆ ประมาณ 10-15 รายต่อวัน คณะผู้วิจัยได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของปัญหาจึงสนใจศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาต้านจุลชีพ เพื่อเป็นแนวทางในการดำเนินงานแก้ปัญหาเชื้อดื้อยา และส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในโรงพยาบาลชลบุรี

คณะผู้วิจัย

2 พฤศจิกายน 2561

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2561

เรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

ดื้อยาต้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชลบุรี

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | |
|-------------------|--------------|---------------|
| 1. นสภ. ณัฐวิธศรี | นิตยสุภาภรณ์ | รหัส 57210115 |
| 2. นสภ. ธนัชพร | บุตรี | รหัส 57210181 |
| 3. นสภ. โชติกา | ไชยลาม | รหัส 57210184 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | |
|---------------------|------------|-----------------|
| 1. ภาณุ.อ. สุธาบดี | ม่วงมี | |
| 2. รศ.ดร. จิตินันท์ | เอื้ออำนวย | |
| 3. ภาณุ. เกศรินทร์ | ชัยศิริ | โรงพยาบาลชลบุรี |

บทคัดย่อ

เชื้อดื้อยา *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) เป็นวิกฤติการณ์ที่เพิ่มขึ้นทั่วโลก โดยการศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังซึ่งทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลชลบุรี การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วม 137 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ ทำการศึกษาตั้งแต่เดือน เมษายน พ.ศ.2560 ถึง มีนาคม พ.ศ.2561 โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ทางคณะผู้วิจัยพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 137 คน ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตมากที่สุด คือ อายุ < 65 ปี (ร้อยละ 41) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.014$) ส่วนปัจจัยอื่นที่ส่งผลแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ คือ เพศหญิง (ร้อยละ 19) หอบหืดผู้ป่วยทั่วไป (ร้อยละ 13) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ (ร้อยละ 13) และการสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ (ร้อยละ 1) โดยมีความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจกับปัจจัยด้านอายุ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.004$) ซึ่งพบว่ามีปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยา 2 ปัญหาหลักของผู้ป่วยภายหลังพบการติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ ปัญหาแรกคือปัญหาเกี่ยวกับการไม่ใช้ยาตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลชลบุรี จำนวน 21 คน (ร้อยละ 25.30) และปัญหาการได้รับยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วย จำนวน 62 คน นอกจากนี้ยังได้มีการสร้างและพัฒนาสมการที่ใช้ในการทำนายการเสียชีวิตโดยใช้สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกและมีความแม่นยำในการทำนาย (Hit rate = 76.1) สรุปอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ คือ ปัจจัยด้านอายุ โดยมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับปัญหาในการใช้ยาและมีความเป็นไปได้ต่อการเสียชีวิต

คำสำคัญ: อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยง ดื้อยาต้านจุลชีพ *A. baumannii*

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2018

: The Incidence and Risk factors of Antimicrobial Resistance *Acinetobacter baumannii*
in Chonburi Hospital

By:

1. Mr. Nuttawarit	Nittayasupaporn	ID: 57210115
2. Ms. Thanatchaporn	Buttree	ID: 57210181
3. Ms. Chotika	Chailarp	ID: 57210184

Advisor:

1. Ms. Suthabordee	Muongmee	
2. Assoc. Prof. Dr. Titinun	Auamnoy	
3. Ms. Kessarin	Chaisiri	Chonburi Hospital

Abstract

Antimicrobial resistance *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is increasing to be a world crisis. This retrospective study investigated the incidence and risk factors for antimicrobial resistance *A. baumannii* infection in Chonburi Hospital. The study subjects were 137 patients with antimicrobial resistance *A. baumannii* infection in the blood. The study was conducted from April, 2017 to March, 2018. The data were collected from 1-year medical records of the hospital. We found that 137 patients with age lower than 65 years (41%) was a significant ($p=0.014$) risk factor for death. The other factors were not significant and included female sex (19%), general ward (13%), duration staying in the hospital before infections (13%) and an insertion of infusion tubes before infection (1%), respectively. An insertion of infusion tubes factor related to age factor were a significant ($p=0.004$). Two drug related problems were found among the patients with antimicrobial resistance *A. baumannii* infection in the blood. First, antimicrobial undertreatment according to the Chonburi hospital guideline were found in 21 patients (25.30%). The other problem was improper drug selection which were found in 62 patients (74.70%). Furthermore, an equation for the prediction of death was developed and established by multiple logistic regression model. The equation had precision (Hit rate = 76.1). In conclusion, the incidence and risk factors of antimicrobial resistance *A. baumannii* infection were age factor. This was also associated with drug related problem and supported to possibility of death.

Keywords: incidence and risk factor, antimicrobial Resistance, *A. baumannii*

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ดี้อย่าด้านจุลชีพในโรงพยาบาลชลบุรีโดยในการศึกษานี้สำเร็จไปได้ด้วยดีขอขอบพระคุณสำหรับคำแนะนำ คำปรึกษาและความช่วยเหลือจากอาจารย์ที่ปรึกษา ภาณุ.อ. สุธาบดี ม่วงมี คำแนะนำในการแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูลจาก ภก.อ.ดร. จิรุตินันท์ เอื้ออำนวย ความช่วยเหลือด้านการเก็บข้อมูลผู้ป่วย จาก ภาณุ. เกศรินทร์ ชัยศิริ เกสัชกรชำนาญการโรงพยาบาลชลบุรี คำปรึกษาเกี่ยวกับข้อมูลที่จะเก็บและให้ความรู้เกี่ยวเชื้อ *A. baumannii* ที่ดี้อย่าด้านจุลชีพจาก ภก.อ. จิตติพล ตันตวิวิท สุดท้ายนี้ทางคณะผู้จัดทำขอขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่งสำหรับโรงพยาบาลชลบุรี ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาที่ให้การสนับสนุนเงินทุนในการทำวิจัย และให้ความช่วยเหลือในด้านสถานที่ อุปกรณ์ต่าง ๆ รวมถึงอำนวยความสะดวกในหลาย ๆ ด้านซึ่งส่งผลให้การศึกษานี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

2 พฤศจิกายน 2561

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
สมมติฐานการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
กรอบแนวคิดการวิจัย.....	3
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	6
สถานการณ์การติดเชื้อดื้อยา <i>A. Baumannii</i>	6
จุลชีววิทยา และการก่อโรคของเชื้อ <i>A. Baumannii</i>	7
กลไกการดื้อยาของเชื้อ <i>A. Baumannii</i>	8
แนวทางการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพ.....	10
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	13
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	22
รูปแบบงานวิจัย.....	22
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	22
ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง.....	23
วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง.....	23
เครื่องมือที่ใช้ทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์.....	23
ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย.....	23
สถิติการวิเคราะห์.....	25
บทที่ 4 ผลการดำเนินงาน.....	26
ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ <i>A. baumannii</i>	26
ปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ <i>A. baumannii</i>	30
ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ <i>A. baumannii</i> ดื้อยาต้านจุลชีพที่ส่งผล.....	31
ต่อการเสียชีวิต	
ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ.....	33

ต่อปัจจัยด้านอื่น

บทที่ 5	สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย.....	34
	สรุปผลการศึกษา.....	34
	วิจารณ์ผลการศึกษา.....	36
	ข้อจำกัด.....	39
	เอกสารอ้างอิง.....	41
	ภาคผนวก.....	44
	ภาคผนวก ก ใบรับรองจริยธรรม.....	45
	ภาคผนวก ข แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล.....	47

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ <i>A. baumannii</i>	28
ตารางที่ 2	ปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ <i>A. baumannii</i>	31
ตารางที่ 3	ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ <i>A. baumannii</i>	32
ตารางที่ 4	ความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจต่อปัจจัยด้านอื่น.....	34

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิด.....	3
รูปภาพที่ 2 ยาต้านจุลชีพที่ติดต่อเชื้อ <i>A. baumannii</i> ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000-2017.....	7
รูปภาพที่ 3 ลักษณะเชื้อ <i>A. baumannii</i>	7
รูปภาพที่ 4 กลไกการดื้อยาต้านเชื้อจุลชีพ.....	9
รูปภาพที่ 5 ตัวอย่างการคัดเข้าของกลุ่มตัวอย่าง.....	27
รูปภาพที่ 6 ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยติดเชื้อ <i>A. baumannii</i> ดื้อยาต้านจุลชีพที่ส่ง ผลกระทบต่อการใช้ชีวิต.....	31

บทที่ 1

ที่มาและความสำคัญของโครงการ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเป็นปัญหาวิกฤตร่วมของรายทั่วโลกที่ทวีความรุนแรงมากขึ้น ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุผล ซึ่งในปัจจุบันยาปฏิชีวนะที่เคยใช้รักษาได้ผลมีแนวโน้มการดื้อยาสูงมากขึ้น ทำให้ต้องเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นที่มีราคาสูงขึ้น ส่งผลทำให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงเกินความจำเป็น (3,4,5,6) จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศ พบว่าในประเทศสหรัฐอเมริกา เชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นลำดับที่สอง (43.4%) ของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนัก ที่สอดคล้องกับในประเทศสเปนที่พบว่า *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการติดเชื้อลำดับที่สาม ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยมีอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8.3 ในปี ค.ศ. 2003 เป็นร้อยละ 8.8 ในปี ค.ศ. 2005 ส่วนในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบว่ามีอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลเนื่องจาก *A. baumannii* เพิ่มขึ้นจาก 25 ครั้งต่อผู้ป่วย 10,000 ราย ในปี ค.ศ. 1999 เป็น 55 ครั้งต่อผู้ป่วย 10,000 ราย (7) สำหรับจากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทย จากรายงานของ WHO (World health organization) การติดเชื้อดื้อยาในประเทศไทย จากปี 2010 จนมาถึงปัจจุบัน พบว่ามีผู้ติดเชื้อดื้อยา 3.24 ล้านราย และในแต่ละปี มีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยา 38,841 ราย (5) จากข้อมูลของคณะกรรมการวิจัยและพัฒนากระบวนการควบคุมและป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขพบว่ามูลค่าการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะของประเทศไทยมากกว่าปีละ 10,000 ล้านบาท ซึ่งในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา (พ.ศ.2543-2554) (17) นั้นมีการพบเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพมากขึ้น และมีการดื้อยาหลายขนาน (Multidrug-resistance; MDR) ซึ่งก่อให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจ เป็นมูลค่ามหาศาล ซึ่งเชื้อก่อโรคที่เป็นสัญญาณระดับประเทศ คือ *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* และ *Salmonella spp.* เป็นต้น และเชื้อที่ก่อโรคเป็นอันดับหนึ่ง คือ *A. baumannii* (1, 2,14)

จากข้อมูลการรายงานจาก WHO (world health organization) รายงานว่าเชื้อที่อยู่ในขั้นวิกฤติต้องการแก้ไขเป็นอันดับแรก คือ *A. baumannii* (5) เนื่องจากมีกลไกการดื้อยาที่ส่งผลต่อการยาที่

ส่งผลต่อการดื้อของ *A. baumannii* ทั้งหมด 4 กลไก ได้แก่ การสร้างเอนไซม์ทำลายยา การลดการนำยาเข้าเซลล์โดยลดการสร้าง porin การขับยาออกจากเซลล์ การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยาเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการดื้อยาได้ง่ายจึงตั้งนำไปแก้ไขเป็นอันดับแรก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีดังนี้เพศชาย อายุ ≥ 60 ปี การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต การได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดในกระเพาะอาหาร การมีประวัติเคยรักษาด้วยยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือนที่ผ่านมาเพศชาย อายุ ≥ 60 ปี การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต การได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดในกระเพาะอาหาร การมีประวัติเคยรักษาด้วยยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือนที่ผ่านมาการมีแผลเรื้อรังหรือแผลติดเชื้อ การได้รับการสอดใส่ท่อหรือสายสวนเข้าสู่ร่างกาย การมีประวัติเคยติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในโรงพยาบาล ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การผ่าตัด การมีแผลไฟไหม้ (9,10,11)

โรงพยาบาลชลบุรี เป็นโรงพยาบาลประจำจังหวัดชลบุรี ขนาด 850 เตียง (14) จากการสำรวจข้อมูลเบื้องต้นของคณะผู้วิจัยพบผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อพบเชื้อแบคทีเรียดื้อยาด้านจุลชีพจากการติดเชื้อในตำแหน่งต่าง ๆ ประมาณ 10-15 รายต่อวัน โดยบางส่วนของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลการเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการและการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะของแพทย์ที่สอดคล้องกัน แต่บางส่วนพบว่าผู้ป่วยมีผลเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการและการสั่งใช้ ยาปฏิชีวนะของแพทย์ที่ไม่สอดคล้องกัน ส่งผลให้เกิดปัญหาจากการใช้ยา (Drug related problems; DRPs) ในหลายลักษณะ เช่น การเลือกยาที่ไม่เหมาะสม (Improper drug selection) หรือการไม่ได้รับยาที่สมควรจะได้รับ (Untreated indication) เป็นต้น ดังนั้นจึงตั้งสมมติฐานว่า ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาด้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมน่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาด้านจุลชีพได้

คณะผู้วิจัยได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของปัญหาจึงสนใจศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาด้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชลบุรี เพื่อเป็นแนวทางในการดำเนินงานแก้ปัญหาเชื้อดื้อยา และส่งเสริมการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในโรงพยาบาลชลบุรี

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาต้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชลบุรี

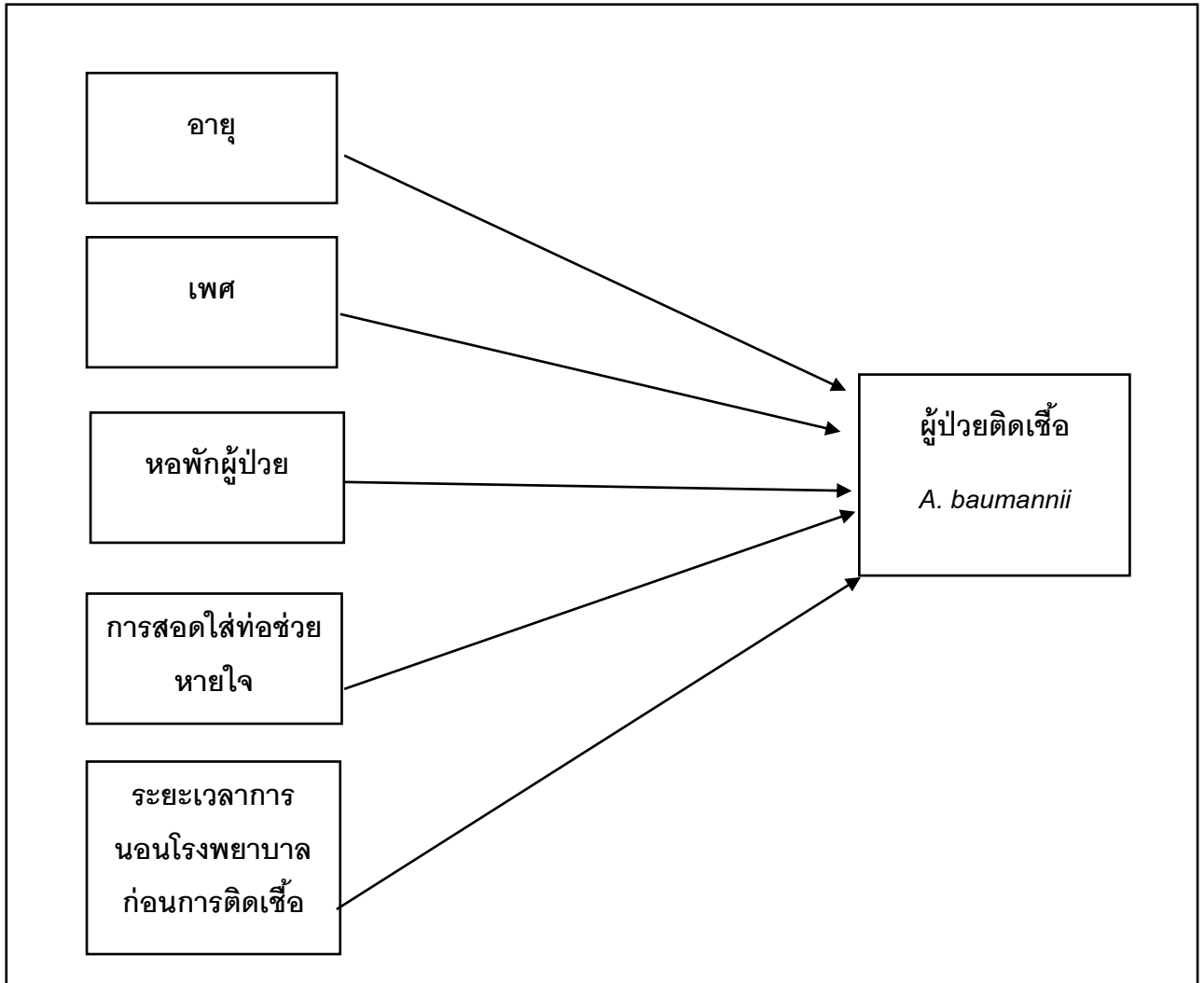
สมมติฐาน

ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมน่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาต้านจุลชีพได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาต้านจุลชีพ
2. เพื่อเป็นแนวทางในการดำเนินงานแก้ปัญหาเชื้อดื้อยา และส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

กรอบแนวคิด



รูปที่ 1 กรอบแนวความคิด

นิยามศัพท์

1. Antimicrobial resistance (AMR) หมายถึง ความสามารถของเชื้อจุลินทรีย์ในการเจริญเติบโต หรืออยู่ขณะได้รับยาต้านจุลชีพที่มีความเข้มข้นเพียงพอในการฆ่าหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์สายพันธุ์เดียวกัน หรือสูงกว่าความเข้มข้นที่ใช้รักษาหรือป้องกันโรคในมนุษย์
2. Multidrug- resistant (MDR) หมายถึง เชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 1 ชนิดในกลุ่มยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป โดยในงานวิจัยนี้ขอกล่าวถึงจำนวน 4 รายการ ดังนี้

2.1 *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อ Carbapenem (ตัวใดตัวหนึ่ง) หรือ Colistin

- 2.2 *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อต่อ Antipseudomonal penicillin (Piperacillin+Tazobactam) หรือ Carbapenem (ตัวใดตัวหนึ่ง) หรือ Colistin
- 2.3 *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อต่อ Extended-Spectrum Cephalosporin (Ceftriaxone หรือ Cefotaxime) หรือ Carbapenem (CRE) หรือ Colistin
- 2.4 *Escherichia coli* ที่ดื้อต่อ Colistin หรือ Carbapenem (CRE) หรือ Fluoroquinolone (Ciprofloxacin) หรือ Extended-Spectrum Cephalosporin (Ceftriaxone หรือ Cefotaxime)
- 2.5 *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อ Methicillin (MRSA) Vancomycin (VISA and VRSA)
- 2.6 *Enterococcus* ที่ดื้อ Vancomycin (VISA and VRSA)
- 2.7 *Streptococcus pneumonia* ที่ดื้อ Extended-Spectrum Cephalosporin (Ceftriaxone หรือ Cefotaxime) หรือ Penicillin (Ampicillin) หรือ Macrolide (Erythromycin)
- 2.8 *Salmonella spp.* ที่ดื้อ Colistin หรือ Fluoroquinolone (Ciprofloxacin) หรือ Extended-spectrum Cephalosporin (Ceftriaxone or Cefotaxime)

3. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) คือ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อ carbapenem ตัวใดตัวหนึ่ง เป็นสาเหตุการติดเชื้อหรือเป็น colonization โดยไม่ก่อโรคก็ได้
4. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) เป็นเอนไซม์ที่พบในแบคทีเรียรูปแท่งแกรมลบ มีฤทธิ์ย่อยสลายยาในกลุ่มเบต้า-แลคแทมได้มากชนิดได้แก่ penicillin, oxyimino cephalosporin (3rd generation cephalosporin) และ aztreonam ทำให้มีการดื้อยาเบต้าแลคแทมเกือบทุกกลุ่ม

5. ปัญหาจากการใช้ยา (Drug related problems, DRPs) สามารถจำแนกได้ ดังนี้

- 5.1 Need for additional drug therapy หมายถึง ผู้ป่วยต้องการการรักษาด้วยยาเพิ่มเติม เช่น ผู้ป่วยมีปัญหาทางอายุรกรรมเกิดขึ้นและต้องการการรักษาเพิ่มเติม ผู้ป่วยต้องการยาป้องกันเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดปัญหาทางอายุรกรรมในอนาคต เป็นต้น
- 5.2 Unnecessary therapy หมายถึง ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยไม่จำเป็น เช่น ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่มีข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมกับปัญหาทางอายุรกรรมของผู้ป่วยและผู้ป่วยได้รับยาหลายชนิดร่วมกันเพื่อรักษาภาวะที่สามารถใช้ยาชนิดเดียวได้ เป็นต้น

5.3 Wrong drug หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่เหมาะสมเช่น ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาโรคหรืออาการในขณะนั้น ผู้ป่วยได้รับยาที่มีรูปแบบของยาไม่เหมาะสม เป็นต้น

5.4 Dosage too low หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำเกินไป เช่น ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดต่ำเกินไปที่จะให้ผลตอบสนองทางการรักษาได้ตามต้องการ เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาทำให้ปริมาณยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้ลดลง เป็นต้น

5.5 Dosage too high หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไป เช่น ผู้ป่วยได้รับขนาดยาสูงเกินไปสำหรับสภาวะร่างกายของผู้ป่วยในขณะนั้น ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ส่งผลให้เกิดพิษจากยาที่ได้รับ เป็นต้น

5.6 Adverse drug reaction หมายถึง ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์แม้ว่าจะได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมและวิธีการบริหารยาด้วยวิธีที่ถูกต้องแล้ว ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยที่ทราบว่าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดอันตรายจากการได้รับยามาก่อนแล้ว เป็นต้น

5.7 Non-compliance, Non-adherence หมายถึง ผู้ป่วยไม่ร่วมมือหรือไม่สามารถใช้ยาตามสั่ง เช่นผู้ป่วยไม่เข้าใจคำแนะนำการใช้ยา ผู้ป่วยเลือกที่จะไม่รับประทานยา ผู้ป่วยลืมรับประทานยา เป็นต้น

5.8 Drug interaction หมายถึง เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เช่น เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ผู้ป่วยได้รับเกิดอันตรกิริยาระหว่างอาหารกับยาที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น

6. การใช้ยาอย่างสมเหตุผล หมายถึง การใช้ยาโดยมีข้อบ่งชี้เป็นยาที่มีคุณภาพ มีประสิทธิผลจริง สนับสนุนด้วยหลักฐานที่เชื่อถือได้ให้ประโยชน์ทางคลินิก เหนือกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน ไม่เป็นการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน คำนึงถึงปัญหาเชื้อดื้อยา โดยใช้ยาในขนาดที่พอเหมาะกับผู้ป่วยบริการในแต่ละกรณีด้วย ด้วยระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสม

7. Clinical Improve หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะอย่างถูกต้องเหมาะสม อาการไข้และ ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง ลดลงภายใน 2-3 วัน ร่วมกับ

- ในกรณีของ HAP/VAP: สามารถติดตามอาการได้โดยการเอกซเรย์ปอดและปริมาณรอยโรคในปอดลดลงหรืออาการหายใจหอบเหนื่อยลดลง
- ในกรณีของ UTI: ปริมาณเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะลดน้อยลงกว่า 10 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร
- ในกรณีของ SSTI: ผู้ป่วยมีลักษณะของแผลดีขึ้น ไม่มีหนอง

8. Harm category: คือ สามารถจำแนกได้ดังนี้

- A หมายถึง เหตุการณ์ซึ่งมีโอกาสที่จะก่อให้เกิดความคลาดเคลื่อน
 - B หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนขึ้น แต่ไม่ถึงผู้ป่วย
 - C หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย แต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตราย
 - D หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ต้องการให้เฝ้าระวังเพื่อให้นั่นใจว่าไม่เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย
 - E หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราว และต้องมีการบำบัดรักษา
 - F หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราว และต้องนอนร.พ. หรืออยู่ ร.พ. นานขึ้น
 - G หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายถาวรแก่ผู้ป่วย
 - H หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้ต้องทำการช่วยชีวิต
 - I หมายถึง เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต
9. Standard Regimen of Antibiotic หมายถึง สูตรยามาตรฐานที่โรงพยาบาลชลบุรีกำหนดขึ้น เพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาชนิดต่าง ๆ

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องงานวิจัยในครั้งนี้เป็นงานวิจัย เรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* (*A. baumannii*) ดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลชลบุรี ซึ่งผู้วิจัยได้ศึกษาแนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นพื้นฐานและแนวทางในการวิจัยโดยเสนอตามลำดับดังนี้

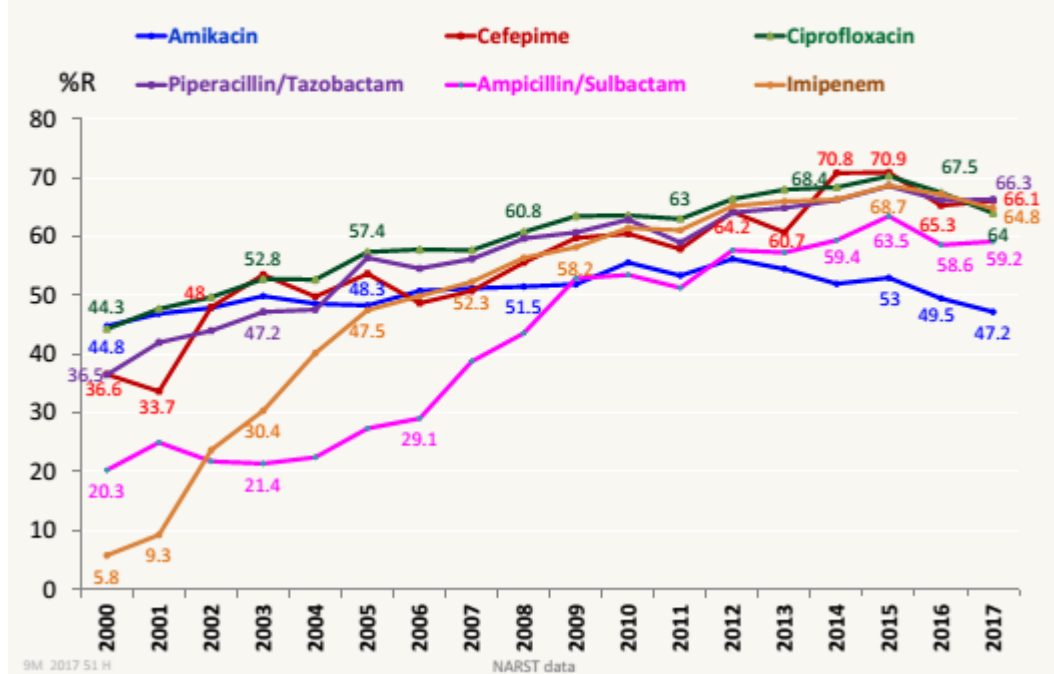
1. สถานการณ์การติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii*
2. จุลชีววิทยา และการก่อโรคของเชื้อ *A. baumannii*
3. กลไกการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii*
4. แนวทางการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพก่อโรคเพื่อการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา
5. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สถานการณ์การติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* (1)

การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเป็นปัญหาวิกฤตร่วมของรายทั่วโลกที่ทวีความรุนแรงมากขึ้น ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุสมผล ซึ่งในปัจจุบันยาปฏิชีวนะที่เคยใช้รักษาได้ผลมีแนวโน้มการดื้อยา สูงมากขึ้น จากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า เชื้อ *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นลำดับที่สองซึ่งในภูมิภาคเอเชีย ประเทศไต้หวันมีอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลเนื่องจาก *A. baumannii* เพิ่มขึ้นจาก 25 รายต่อผู้ป่วย 10,000 ราย ในปี ค.ศ. 1999 เป็น 55 รายต่อผู้ป่วย 10,000 ราย และจากรายงานของ WHO (World health organization) การติดเชื้อดื้อยาในประเทศไทย จากปี 2010 จนมาถึงปัจจุบัน พบว่ามีผู้ติดเชื้อดื้อยา 3.24 ล้านราย และในแต่ละปีมีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยา 38,841 ราย ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา (พ.ศ.2543-2554) มีการพบเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพมากขึ้น และมีการดื้อยาลายขนาน (Multidrug-resistance; MDR) ซึ่งเชื้อที่ก่อโรคเป็นอันดับหนึ่ง คือ *A. baumannii* จากข้อมูลการรายงานจาก WHO รายงานว่าเชื้อที่อยู่ในชั้นวิกฤตต้องการแก้ไขเป็นอันดับแรก คือ *A. baumannii* (2)

เชื้อ *A. baumannii* ในขณะนี้มีการดื้อมากที่สุดตั้งแต่ปี ค.ศ 2000-2017 คือ Ciprofloxacin และรองลงมาคือ Cefepime แต่ในปี ค.ศ.2014-2015 Cefepime มีแนวโน้มดื้อมากกว่ายา Ciprofloxacin แสดงดัง (รูปที่ 2)

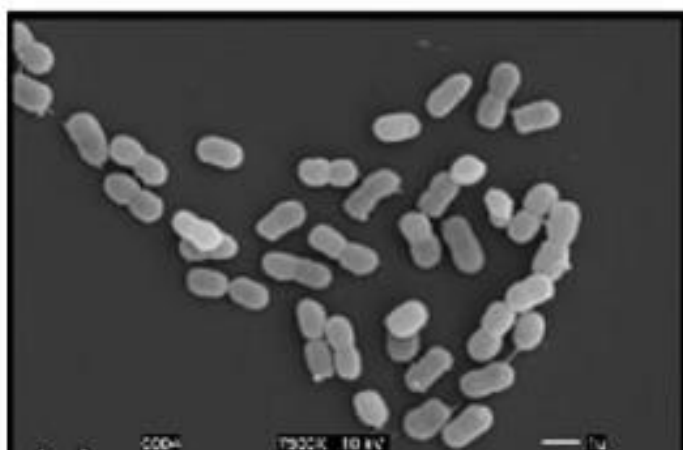
Antimicrobial Resistance rates of *Acinetobacter* spp. by year (NARST- 51 hospitals, 9M 2017)



รูปที่ 2 ยาด้านจุลชีพที่ดื้อต่อเชื้อ *A. baumannii* ตั้งแต่ปีค.ศ. 2000-2017(19)

จุลชีววิทยา และการก่อโรคของเชื้อ *A. baumannii* (6)

A. baumannii เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ มีรูปร่างลักษณะเป็น coccobacilli มีขนาดประมาณ 1.5×1.5 ถึง 2.5 ไมโครเมตร ดัง (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ลักษณะเชื้อ *A. baumannii* (18)

เมื่อทดสอบด้วย Oxidase test และ Motility test (การทดสอบการเคลื่อนที่) ให้ผลลบ โดยสปีชีส์ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในมนุษย์มากที่สุด ได้แก่ *A. baumannii* การก่อโรคของ *A. baumannii* ในมนุษย์นั้นประกอบไปด้วยสมมติฐานดังต่อไปนี้ ในตัวของเชื้อ *A. baumannii* มีสารที่ชื่อว่า polysaccharide บริเวณแคปซูลทำให้เชื้อ สามารถจับเซลล์เยื่อได้ดี มี frimbriae ทำให้สามารถจับกับเซลล์เยื่อได้ดี สร้าง เอนไซม์บางชนิดที่ทำลายไขมันปกคลุมเนื้อเยื่อทำให้เชื้อจับเซลล์ได้ง่ายขึ้น ความเป็นพิษต่อเซลล์โดยตรงจากคุณสมบัติของ lipopolysaccharide และ lipid A ของเชื้อ *A. baumannii* โดยกลไกที่ส่งผลต่อการติดเชื้อของ *A. baumannii* มีทั้งหมด 4 กลไก ได้แก่ การสร้างเอนไซม์ทำลายยา การลดการนำยาเข้าเซลล์โดยลดการสร้าง porin การขับยาออกจากเซลล์ และการเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยา ทำให้เกิดการดื้อยาได้ง่ายจึงควรแก้ไขเป็นอันดับแรกในขณะนี้ ซึ่งเชื่อดังกล่าวสามารถทนอยู่ใน สิ่งแวดล้อมได้เวลานานโดยเฉพาะ สิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล และจากการทบทวนวรรณกรรมผลจากการศึกษาพบว่าสามารถเพาะเชื้อ *A. baumannii* ได้จากอ่าง พื้นห้อง และเตียงผู้ป่วยในโรงพยาบาล เชื้อคงทนอยู่ในสิ่งแวดล้อมเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 13 วัน จากเหตุผลข้างต้นจึงทำให้ *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่สำคัญทั้งมีการติดเชื้อที่ปอด การติดเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และเยื่อช่อง ท้องอักเสบจากการติดเชื้อ เป็นต้น

กลไกการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* (6)

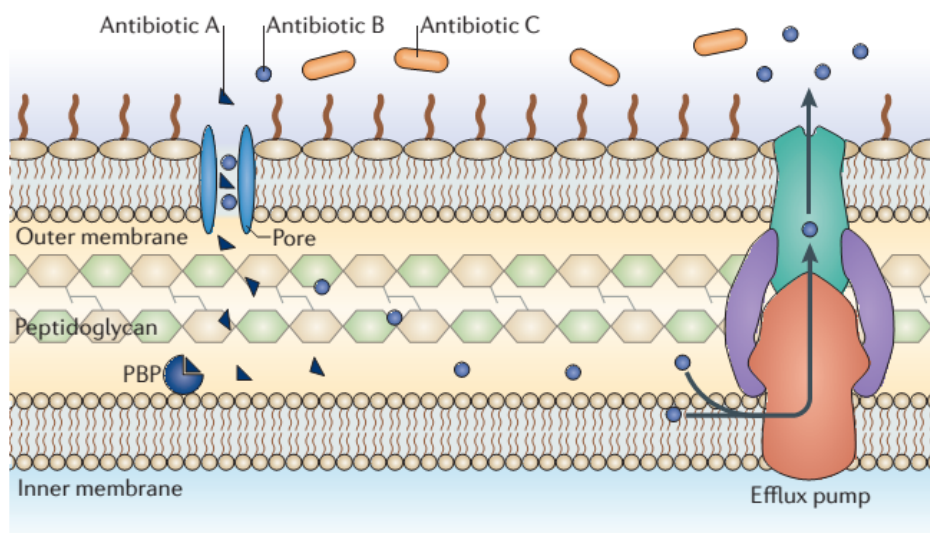
ในปัจจุบันทั่วโลกกำลังประสบปัญหาการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาหลายชนิด (MDR-*A. baumannii*) โดยเกณฑ์ในการจัดเป็น MDR *A. baumannii* คือ เชื้อมีการดื้อยาด้านจุลชีพตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป จากกลุ่มยาหรือเชื่อยาดังต่อไปนี้ คือ aminoglycoside, antipseudomonal penicillins, carbapenems, cephalosporins, quinolones, colistin, ampicillin/sulbactam, cefoperazone/sulbactam หรือ tetracyclines กลไกการดื้อยาที่พบใน *A. baumannii* มีทั้งหมด 4 กลไก ได้แก่

- 1) การสร้างเอนไซม์ทำลายยา การดื้อยาของเชื้อ MDR *A. baumannii* โดยการสร้างเอนไซม์นั้น มีรายงานการสร้างเอนไซม์หลากหลายชนิดด้วยกัน เอนไซม์ที่ทำลายยากกลุ่ม β -lactam เช่น Amp-C β -lactamase, OXA-type carbapenemase และ metallo- β -lactamase เป็นต้น
- 2) การลดการนำยาเข้าเซลล์ โดยลดการสร้างการเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียของยาด้านจุลชีพบางชนิด เช่น β -lactam ไม่สามารถซึมผ่านเข้าได้โดยตรง ต้องใช้ช่องทางในการนำยาเข้า เรียกว่า porin โดยปกติ porin เป็นกอนโปรตีนที่ประกอบขึ้นให้มีลักษณะคล้ายช่องที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์

ชั้นนอก (outer membrane) สำหรับนำสารที่ละลายน้ำได้ดีเข้าสู่เซลล์ เมื่อเชื้อลดการสร้าง porin จึงทำให้ช่องทางสำหรับนำยาเข้าเซลล์จึงลดลง ส่งผลให้เชื้อเกิดการดื้อยาต้านจุลชีพได้

3) การขับยาออกจากเซลล์ efflux pump อยู่ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ขับยาที่เข้ามาในเซลล์ แบคทีเรีย ส่งผลให้ระดับยาในเซลล์ลดลงและไม่สามารถยับยั้งเชื้อนั้นได้ ลักษณะของ efflux pump ในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบมีความแตกต่างกันในด้านโครงสร้าง โดยระบบ efflux pump ในเชื้อแกรมลบมีลักษณะที่ซับซ้อนและแบ่งออกเป็น 3 ส่วนย่อย (triple component transporters) คือ ส่วนที่อยู่ใน cytoplasmic membrane (CM) ส่วนที่อยู่ระหว่าง cytoplasm membrane และ outer membrane (membrane fusion protein (MFP)) และส่วนที่อยู่ใน outer membrane (OM) ในขณะที่ efflux pump ของเชื้อแกรมบวก เป็นระบบที่ไม่ซับซ้อน และมีเพียงองค์ประกอบเดียว (single-component transporters) คือ ส่วนที่อยู่ใน cytoplasmic membrane (CM)

4) การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยา การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยา เช่น การดื้อยาในกลุ่ม β -lactams เชื้อจะเปลี่ยนเป้าหมายของยา คือ penicillin binding protein (PBP) ซึ่งมีได้ 2 ลักษณะ คือ การสร้าง PBP ชนิดใหม่ที่ยาจับไม่ได้ให้มากขึ้น หรือลดการสร้าง PBP ชนิดที่ยาจับได้ ทั้งสองกรณีนี้ส่งผลให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม β -lactam โดยกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพที่กล่าวมาข้างต้นทั้ง 4 กลไกซึ่งแสดงดัง (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 กลไกการดื้อยาต้านเชื้อจุลชีพ (17)

แนวทางการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพก่อโรคเพื่อการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา (21)

1) การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพก่อโรคที่ให้ผลไวต่อการต้านเชื้อในห้องทดลอง และมีข้อมูลทางคลินิกที่รักษาได้ผลดี ยาต้านเชื้อจุลชีพที่มีข้อมูลว่าใช้ได้ดีในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาหลายขนานยังคงเป็นยาในกลุ่มเดิม เชื้อก่อโรคที่เป็นปัญหาหลักได้แก่ เชื้อ *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* ยา colistin (polymyxin E) เป็นยาในกลุ่ม polymyxin ซึ่งออกฤทธิ์ต้านเชื้อก่อโรคกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบ (Gram-negative bacteria ; GNB) เป็นหลัก โดยเฉพาะเชื้อที่ดื้อต่อยาหลายชนิด (multidrug-resistant ; MDR หรือ Pan-drug resistant ; PDR) รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems เช่น MDR *A. baumannii*, MDR *P. aeruginosa* และ Extended-spectrum betalactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* ปัจจุบันแพทย์ส่วนใหญ่เลือกใช้ colistin ในการรักษาการติดเชื้อ MDR หรือ PDR *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ซึ่งมีการ ศึกษาหลังจากมีการนำ colistin มาใช้ในการรักษาการติดเชื้อ MDR หรือ PDR *A. baumannii* จากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจเป็นหลัก พบว่าผลการ รักษาหายจากการติดเชื้อแตกต่างกันร้อยละ 60 ถึง 80 และผู้ป่วยที่ได้ colistin มีอัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 80 เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาอื่นซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 40 อย่างไรก็ตามข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา colistin มีน้อย ทำให้ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ใน ปัจจุบันอาจน้อยเกินไป ไม่สัมฤทธิ์ผลในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการปรับขนาดยา เนื่องจากการทำงานของไตผิดปกติ จะเห็นได้จากหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าขนาดยาไม่เพียงพอในการรักษา การศึกษาทางเภสัชวิทยาของยานี้ในผู้ป่วยหนัก (critically ill) ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยา colistin ที่มีการทำงานของไตที่แตกต่างกันไป พบว่าขนาดยาที่ใช้ตามคำแนะนำทั่วไปไม่เพียงพอในการเกิดประสิทธิผลสูงสุดในการรักษา ต้องมีการคำนวณขนาดยาโดยขึ้นอยู่กับค่าความเข้มข้นของยาในเลือด เป็นผลให้ขนาดยาโดยรวมต้องใช้ขนาดยาที่สูงขึ้น และต้องมีการให้ยาครั้งแรกในขนาดที่สูงด้วย ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา colistin คือ พิษต่อไต พบประมาณ ร้อยละ 20-30 โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาที่สูงเป็นเวลานาน ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติอยู่แล้ว หรือได้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ผลต่อไต นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาท ประมาณร้อยละ 7 คือ อาจทำให้เกิด vertigo, dizziness, paresthesia ยากลุ่ม carbapenems ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ imipenem, meropenem, ertapenem และ doripenem มีฤทธิ์ต้าน GNB ได้ผลดีมาก รวมถึงกรณีที่เป็น GNB ที่ดื้อต่อยาชนิดอื่น ๆ โดย ertapenem มีความแตกต่างจากยากลุ่ม carbapenems ชนิดอื่นตรงที่ไม่มีฤทธิ์ต้าน

P. aeruginosa และ *A. baumannii* จึงทำให้แพทย์บางส่วนใช้ยา doripenem แต่ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ซึ่งผลการรักษาอาจไม่ดีเนื่องจากในความเป็นจริงหากเชื้อก่อโรค GNB นี้ดื้อต่อ meropenem แล้วก็มักจะดื้อต่อ doripenem ด้วยเช่นกัน เพียงแต่ Minimal inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อต่อ doripenem อาจจะต่ำกว่า MIC ของเชื้อต่อ meropenem ดังนั้นหากจำเป็นต้องใช้ doripenem หรือ meropenem ในการรักษาการติดเชื้อ carbapenem-resistant GNB ควรพิจารณาใช้ยาในขนาดสูงขึ้นและให้ยาแบบหยดอย่างต่อเนื่อง (prolonged infusion หรือ continuous infusion)

2) การเลือกให้ยาด้านเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคที่ให้ผลไวต่อการต้านเชื้อทางห้องทดลอง แม้จะมีข้อมูลทางคลินิกค่อนข้างจำกัด แต่จำเป็นต้องใช้เนื่องจากมีข้อจำกัดในการใช้ยาอื่น tigecycline เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม glycylicycline โดยยาเป็นอนุพันธ์ของยา minocycline ยา tigecycline ออกฤทธิ์ด้านแบคทีเรียในห้องทดลองได้กว้างครอบคลุมเชื้อก่อโรคชนิด GNB รวมถึงเชื้อก่อโรคดื้อยา เช่น MDR *A. baumannii* หรือ ESBL-producing *Enterobacteriaceae* และ Gram-positive (GP) ด้วยขนาดที่ให้ loading dose 100 มิลลิกรัมและตามด้วย 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (100 มิลลิกรัมต่อวัน) แต่เนื่องจากยานี้มีฤทธิ์ด้านเชื้อ MDR *A. baumannii* จึงมีความพยายามจะใช้ยานี้ในการรักษาผู้ป่วยแต่พบว่าข้อมูลทางคลินิกค่อนข้างน้อย จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ติดตามผลการศึกษาของยา Tigecycline เทียบกับยาด้านเชื้อก่อโรคชนิดอื่น ข้อมูลล่าสุด วันที่ 13 ธันวาคม พ.ศ.2556 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tigecycline มีอัตราการตายสูงกว่า และมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่า ดังนั้นจึงควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในการรักษาโรคติดเชื้อรุนแรง หรือการเฝ้าระวัง ข้อบ่งชี้หลัก หากต้องการใช้ยานี้รักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* อาจต้องให้ขนาดยาที่สูงขึ้นและอาจสูงถึง 200-300 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดยาไม่ต้องปรับตามการทำงานของไต แต่ถ้ามีการทำงานของตับผิดปกติ จะต้องปรับขนาดยาหรือหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้

fosfomycin ออกฤทธิ์เป็น bactericidal และด้านแบคทีเรียแบบ time-dependent killing มีฤทธิ์ด้านแบคทีเรียชนิดแกรมบวกและแกรมลบ แต่มีข้อมูลสนับสนุนว่าการใช้ยานี้ในขนาดสูงมีบทบาทในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาได้ และมีข้อมูลทางห้องทดลองที่แสดงว่ายานี้มีฤทธิ์เสริม (synergistic) กับยา colistin ในการต้านเชื้อ *A. baumannii* ดังนั้นจึงมีการศึกษาต่างๆ ที่แสดงผลการศึกษาที่น่าพอใจในการใช้ยา fosfomycin ร่วมกับยาอื่นในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา ขนาดยา fosfomycin ที่ให้เพื่อรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาชนิดรุนแรง คือ 2-4 กรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 6-8 ชั่วโมง

แม้ว่าให้ยาขนาดสูงมากแต่ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง ข้อควรระวังการใช้น้ำยาในขนาดสูง คือ ภาวะโซเดียมในเลือดสูง เนื่องจากยา fosfomycin 1 กรัม มีปริมาณโซเดียม 0.33 กรัม (14.44 มิลลิอิควิวาเลนต์) ยาที่มีการกระจายตัวของยาไปยังตำแหน่งที่มีการติดเชื้อต่าง ๆ ได้ดี จึง สามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียได้ดี

Sulbactam in combination with beta-lactams ยาในกลุ่มนี้ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ ampicillin/sulbactam และ sulperazone/sulbactam พบว่า ให้ผลความไวต้านเชื้อ

A. baumannii ซึ่งเป็น GNB ที่รักษายาก มีอัตราความไวในการต้านเชื้อ *A. baumannii* ได้ดีกว่า carbapenems และในโรงพยาบาลบางแห่งยังมีแบบแผนความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อ ampicillin/sulbactam ที่ต้องการในแต่ละวันเพื่อให้การรักษาได้ดี คือ 3-6 กรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ทุก 6-12 ชั่วโมง

Rifampicin ออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยาที่เป็นปัญหามากในขณะนี้ คือ *A. baumannii* ในห้องทดลองได้ดี แม้ในกรณีที่เป็น MDR อย่างไรก็ตามไม่มีการนำ rifampicin มาใช้รักษาการติดเชื้อ GNB แบบยาชนิดเดี่ยวในมนุษย์ เพราะมีรายงานผลการรักษาล้มเหลวและเชื้อก่อโรคจะดื้อต่อ rifampicin อย่างรวดเร็ว ดังนั้นอาจเป็นไปได้ที่จะใช้น้ำยาในการรักษาร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น colistin ที่มีผลการศึกษาทางห้องทดลอง พบว่าออกฤทธิ์เสริมกันในการต้านเชื้อจุลชีพก่อโรคนี้

3) การใช้ยาด้านเชื้อจุลชีพก่อโรคหลายชนิดร่วมกัน (combination therapy)

การใช้ยาด้านเชื้อจุลชีพก่อโรคตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ส่วนใหญ่มักใช้ในการรักษาการติดเชื้อ MDR หรือ PDR *A. baumannii* ที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin ชนิดเดี่ยวแล้วไม่ได้ผล หรือมีความจำเป็น ยาที่มักจะนำมาใช้ใน combination เนื่องจากมีข้อมูลการส่งเสริมฤทธิ์การต้านเชื้อ *A. baumannii* ร่วมกันในห้องทดลอง ได้แก่

- ก) การใช้ยา colistin ร่วมกับ carbapenems
- ข) การใช้ยา colistin ร่วมกับ tigecycline
- ค) การใช้ยา colistin ร่วมกับ rifampicin
- ง) การใช้ยา colistin ร่วมกับ fosfomycin
- ค) ยาร่วมอื่น เช่น aminoglycosides ร่วมกับ tigecycline

การศึกษาแบบ meta-analysis หรือ systematic review ให้ผลตรงกันว่า การใช้ยามากกว่า 1 ชนิด ในการรักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบนั้น ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ซึ่งจากการติดเชื้อ หรือผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในช่วงที่เป็นการรักษา

แบบ empiric คือยังไม่ทราบเชื้อก่อโรคที่แท้จริง ส่วนการใช้ยามากกว่า 1 ชนิด ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่มีลักษณะดังกล่าว พบว่าไม่ได้ให้ผลดีกว่าการใช้ยาเพียง 1 ชนิด ที่เหมาะสม อีกทั้งยังพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ได้หลายชนิด และพบการอุบัติการณ์ของเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคดื้อยาเพิ่มขึ้น

4) การให้ยาต้านเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคเข้าสู่บริเวณที่มีการติดเชื้อโดยตรง การรักษาด้วยยาชนิดรับประทานร่วมกับการให้ยา colistin พ่นโดยตรง (Aerosolized colistin) จากการศึกษาพบว่า การพ่น colistin เข้าสู่ทางเดินหายใจโดยตรงในผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อในปอดที่ต้องใช้การรักษาด้วย colistin ได้แก่ การติดเชื้อ colistin-susceptible MDR หรือ PDR *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา colistin พ่นแสดงผลการกำจัดเชื้อก่อโรค (microbiological eradication) จากเสมหะที่ส่งเพาะเชื้อได้เร็วและประสิทธิภาพดี แต่การศึกษารักษา (clinical outcome) ของการพ่น colistin ร่วมกับการให้ colistin หรือยาต้านเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคอื่นทางหลอดเลือดดำ มีตั้งแต่ผลการรักษาดีกว่าหรือเท่ากับ การให้ colistin หรือยาต้านเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคอื่นทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว ขนาด colistin ที่ใช้ในการพ่น คือ 75-300 มิลลิกรัมต่อวัน ทุก 12-24 ชั่วโมง ปัญหาที่สำคัญของการนำยา colistin ที่ใช้ฉีดมาพ่นนั้น คือ ขนาดอนุภาคของยามีขนาดใหญ่กว่ายาที่ใช้พ่นทั่วไป อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผลการรักษาไม่ได้ผลดี ในต่างประเทศมีการให้ยาพ่น aminoglycosides ได้แก่ ยาพ่น tobramycin แต่ในประเทศไทยไม่มียารุ่นนี้

การให้ยาเข้าสู่ cerebrospinal fluid (CSF) รักษาการติดเชื้อในสมองโดยตรง การติดเชื้อในสมองหรือเยื่อหุ้มสมองนั้นรักษายากมากมีความรุนแรง หากเป็นการติดเชื้อจาก GNB จะรักษายาก และถ้าเป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาลมักเป็นเชื้อดื้อยาตามสถานพยาบาลนั้นๆ ยาที่ใช้รักษามักผ่าน blood brain barrier ได้น้อยจึงมีการให้ยาเข้าสู่ cerebrospinal fluid (CSF) โดยตรง (intrathecal directly instillation; IT) การให้ IT colistin จึงเป็นการรักษาที่เพิ่มเติมจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำและได้ผลดี โดยขนาดยานั้นแตกต่างกันมากในแต่ละการศึกษา คือ 1.6-20 มิลลิกรัมต่อวัน ให้ได้ตั้งแต่วันละ 1-2 ครั้ง ไปจนถึง 2 วันครั้ง

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1) ระบาดวิทยา (3,4,5,6)

ในประเทศสหรัฐอเมริกา เชื้อ *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นลำดับที่สอง (43.4%) ของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในหอผู้ป่วยหนัก ที่สอดคล้องกับในประเทศสเปนที่พบว่า *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการติดเชื้อลำดับที่สาม ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยมี

อัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8.3 ในปี ค.ศ. 2003 เป็นร้อยละ 8.8 ในปี ค.ศ. 2005 ส่วนในภูมิภาคเอเชีย พบว่าประเทศไต้หวันมีอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลเนื่องจาก *A. baumannii* เพิ่มขึ้นจาก 25 รายต่อผู้ป่วย 10,000 ราย ในปี ค.ศ. 1999 เป็น 55 รายต่อผู้ป่วย 10,000 ราย จากรายงานของ WHO (World health organization) พบว่าการติดเชื้อดื้อยาในประเทศไทย จากปี 2010 จนมาถึงปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อดื้อยา 3.24 ล้านราย และในแต่ละปีมีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยา 38,841 ราย

ในงานวิจัยเรื่อง อุปติกรรมและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาด้านจุลชีพในโรงพยาบาลชลบุรี นอกจากจะศึกษาข้อมูลสถานการณ์เชื้อดื้อยา *A. baumannii* จุลชีววิทยาและการก่อโรคของเชื้อดื้อยา *A. baumannii* กลไกการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* และแนวทางการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพก่อโรคเพื่อการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ผู้วิจัยยังได้ทำการ ศึกษาจากผลงานวิจัยที่เคยมีผู้ทำการศึกษาวิจัยในส่วนที่เกี่ยวข้อง เพื่อนำมาเป็นส่วนประกอบในการศึกษา ดังนี้

2) งานวิจัยภายในประเทศ

กัลยาณี ศุภะศรวงศ์ และคณะ (2007) ได้ทำการศึกษาแบบ case-control study ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ในโรงพยาบาลโดยศึกษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลศิริราชเป็นระยะเวลา 1 ปี กลุ่มตัวอย่างการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ในโรงพยาบาลจำนวน 155 ราย และกลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลจำนวน 310 ราย พบว่า อายุเฉลี่ยในกลุ่มศึกษา $63.5 + 18.7$ ปี และในกลุ่มควบคุม $62.9 + 18.2$ ปี ระยะเวลาในโรงพยาบาล เฉลี่ยในกลุ่มศึกษา $4.9 + 1.4$ สัปดาห์ และในกลุ่มควบคุม $1.8 + 1.0$ สัปดาห์ ตำแหน่งของการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ที่พบมากที่สุด คือการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง ผลการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ได้แก่ 1. ระยะเวลาที่พักรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลนานมากกว่า 1 สัปดาห์ก่อนการติดเชื้อ 2. การใส่สายสวนปัสสาวะนานมากกว่า 1 สัปดาห์ 3. ใช้เครื่องช่วยหายใจนานมากกว่า 1 สัปดาห์ 4. ใส่สายสวนเข้าหลอดเลือดส่วนกลางมากกว่า 1 สัปดาห์ 5. ใส่สายยางให้อาหารทางจมูกสู่กระเพาะอาหารมากกว่า 1 สัปดาห์ 6. การรักษาด้วย cephalosporins generation 3 และ 4 metronidazole และยา piperacillin-tazobactam (22)

พิชชาพร อธิกรวิริยะกุล และคณะ (2540) ได้ศึกษาเรื่องที่ได้เผยแพร่ให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ Treatment of multidrug-resistant *A. baumannii* in Thailand เป็นเชื้อก่อโรคที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทยและทั่วโลก เนื่องจากส่งผลให้ผู้ป่วยมี

อัตราการตายค่อนข้างสูงจากการติดเชื้อด้านจุลชีพที่รวดเร็วด้วยหลากหลายกลไก โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ การรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน มีประวัติเป็นโรคหัวใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาตัวในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติ การใส่สายสวนในร่างกาย การมีประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporins aminoglycosides และ imipenem มาก่อน ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การผ่าตัด การมีแผลไฟไหม้ เป็นต้น จากการรวบรวมข้อมูลพบว่าเชื้อ *A. baumannii* ติดต่อยา imipenem มากขึ้นเรื่อยๆ ดังนั้น การศึกษาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ติดต่อยา imipenem จึงมีความสำคัญต่อการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสม ซึ่งพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ติดต่อยา imipenem คือมีการได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporins หรือ imipenem มาก่อน การใส่สายสวนปัสสาวะ การใส่สายสวนเข้าหลอดเลือดส่วนกลาง การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการได้รับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤติหรือหออภิบาลผู้ป่วยทางเดินหายใจ สำหรับแนวทางการรักษาในปัจจุบันควรพิจารณาร่วมกันทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา เพื่อการเลือกยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมและให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการรักษา (23)

Peerawong Werarak และคณะ (2012) ได้ศึกษาลักษณะอาการทางคลินิก ปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อ *A. baumannii* ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในประเทศไทย เป็นการเปรียบเทียบระหว่างการติดเชื้อ *A. baumannii* และ non-*A. baumannii* ว่าเชื้อแบบไหนส่งผลต่อการติดเชื้อดื้อยามากกว่ากันได้ทำการศึกษาแบบ prospective ใช้วิธีทางสถิติ Chi-square test ในการเปรียบเทียบระหว่างการติดเชื้อ *A. baumannii* และ non-*A. baumannii* และ Univariate and multivariate analysis of risk factors for NP due to *A. baumannii* โดยผลการศึกษาพบว่า การตอบสนองในการรักษาการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ประสิทธิภาพน้อยกว่า non-*A. baumannii* โดยสรุปแล้วเชื้อ *A. baumannii* ส่งผลต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ และดื้อยาต้านปฏิชีวนะมากที่สุด และการติดเชื้อในโรงพยาบาลมักเกิดจากแผนก ICU และการ x-ray ปอดทั้งสองข้างบ่งชี้ปัญหาการดื้อยามาจากการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตสูง (13)

เกรียงไกร โกวิทางกูรและคณะ (2017) ผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าตัวแปรที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในกระแสเลือด ได้แก่ เพศ อายุ การใส่สายสวนปัสสาวะ การทำ Tracheostomy ส่วนตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ ได้แก่ ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 7 วัน ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ และผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ใน

กระแสเลือดแบบหลายตัวแปรด้วยวิธีพหุคูณ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในกระแสเลือด ได้แก่ ผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาลมากกว่า 7 วัน ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ และผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ(26)

ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ และคณะ (2011) จากการศึกษาพบว่าข้อมูลผลการทดสอบความไวแบบแผนการใชยาต้านจุลชีพ ผลการรักษาทางคลินิก และอาการไม่พึงประสงค์ ที่พบสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ซึ่งสะท้อนให้เห็นการเพิ่มขึ้นของปัญหาการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ติดต่อยาต้านจุลชีพหลายขนาน และยังไม่มีความชัดเจนของแบบแผนการรักษาที่ให้ผลการรักษาที่ดี จึงจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม เพื่อผู้ป่วยโรคติดเชื้อจะได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ทันเวลา และลดการใช้ยาต้านจุลชีพโดยไม่จำเป็น เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ขาดข้อมูลที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรค นำหนักตัวผู้ป่วย และไม่ได้เก็บข้อมูลเกี่ยวกับขนาดยาที่ใช้ในการรักษา ประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน ประวัติการใช้ยาอื่นร่วมด้วย ซึ่งเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการประเมิน ผลการรักษาทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้ยา ดังนั้นในการศึกษาต่อไปควรเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า โดยรวบรวมข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผลการรักษาทางคลินิกและความปลอดภัยให้ครบถ้วนเพื่อนำข้อมูลมาประยุกต์ใช้พิจารณาเลือกยาต้านจุลชีพในโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาหลายขนานได้อย่างเหมาะสมและปลอดภัยต่อไป (9)

จากการศึกษาของวีรพงศ์ วัฒนาวณิช และพรณทิพย์ ฉายากุล (2013) ได้ศึกษาเรื่องการติดเชื้ออะซิโตแบคเตอรียในผู้ป่วยที่ไว้รักษาที่หออภิบาลผู้ป่วยเป็นปัญหาสำคัญในประเทศไทยและในระดับโลก เนื่องจากเชื้อนี้มีกลไกการดื้อยาที่หลากหลาย และดื้อต่อยาต้านจุลชีพที่มีอยู่ในปัจจุบันรวมทั้งกลุ่มคาร์บาเพนิม เชื้อสามารถก่อโรคได้หลายระบบของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งทางเดินหายใจส่วนล่าง เชื้อ *A. baumannii* มักดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด (multidrug-resistant *A. baumannii* ; MDR- AB) ทั้ง cephalo- sporins, amino-glycosides , quinolones โดยเฉพาะในกลุ่ม carbapenems ซึ่งส่งผลให้การเลือกใชยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคติดเชื้อ *A. baumannii* มีความซับซ้อนมากขึ้น และทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* มีอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อในปอดและกระแสเลือดสูง ในประเทศไทยช่วง 15 ปีที่ผ่านมาอุบัติการณ์การติดเชื้อ *A. baumannii* ในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 2-4 เป็นร้อยละ 10-30 โดยพบมากในหออภิบาลผู้ป่วย การติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นปอดอักเสบ ซึ่งปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับปอดอักเสบจากเชื้อ *A. baumannii* คือ ปอดอักเสบติดเชื้อที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยที่เกิดปอดอักเสบติดเชื้อในหออภิบาลอายุรกรรม และปอดอักเสบติดเชื้อที่พบความผิดปกติที่ปอดทั้งสองข้างจาก

ภาพรังสีทรวงอก ส่วนปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ติดต่อยา imipenem ได้แก่ การได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่มcephalosporins หรือ imipenem มาก่อน การใส่สายสวนปัสสาวะ การใส่สายสวนเข้า หลอดเลือดส่วนกลาง การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการได้รับการพักรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วย โดยการติดเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุดในหออภิบาลผู้ป่วย มี 3 ระบบ คือ ทางเดินหายใจส่วนล่าง กระแสเลือด และทางเดินปัสสาวะ พบว่าวิธีป้องกันที่ได้ผล คือ 1. แยกผู้ป่วยและป้องกันสัมผัส (contact isolation precaution) เช่น ล้างมืออย่างเคร่งครัดด้วยเจลแอลกอฮอล์ก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วย 2. การสอบสวนการระบาดโรค (active surveillance) 3. จัดผู้ป่วยที่ติดเชื้อแยกไว้ในบริเวณเดียวกัน (cohorting patient) 4. ทำความสะอาดสิ่งแวดล้อมโดยใช้สารซักฟอก phenolic agents เช็ดล้างอุปกรณ์ต่าง ๆ การรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* ยังคงใช้ยาต้านจุลชีพเป็นหลัก ร่วมกับการรักษาประคับประคองอื่น ๆ ในการเลือกใช้ยาที่ครอบคลุมเชื้อแต่แรกยังคงมีความสำคัญ แต่การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพในปัจจุบันยังได้ผลไม่น่าพอใจ หัวใจหลักจึงอยู่ที่การป้องกันและควบคุมการติดเชื้อ (27)

จากการศึกษาของ วีรวรรณ ลูวิระ (2006) ได้ศึกษาเรื่องการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย เพื่อทบทวนการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียในมุมมองกว้างเกี่ยวกับความสำคัญ ระบาดวิทยา กลไกการดื้อยา และการควบคุมป้องกันซึ่งอุปติการณ์การพบโดยสรุปคือ การดื้อยาปฏิชีวนะเป็นปัญหาใหญ่ที่เกี่ยวข้องถึงบุคคลหลายระดับ และความร่วมมือที่ดีสามารถป้องกันควบคุมปัญหานี้ได้ระดับหนึ่ง (28)

จากการศึกษาของนฤมล จุ้ยเล็ก และคณะ (2016) เรื่องการพัฒนาระบบการให้คะแนนปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดื้อยาหลายกลุ่มสำหรับผู้ป่วยใน เป็นการวิจัยเชิงพัฒนาโดยทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ ใช้วิธีการสุ่มแบบง่ายด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยใช้สถิติถดถอยโลจิสติกพบว่าปัจจัยที่สามารถทำนายการติดเชื้อดื้อยาหลายกลุ่มในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การมีประวัติเคยติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล การได้รับการสอดใส่ท่อหรือสายสวนเข้าสู่ร่างกาย การมีแผลเรื้อรังหรือแผลติดเชื้อ การมีประวัติการรักษาที่ทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำร่างกายต่ำภายใน 3 เดือนที่ผ่านมา การได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดในกระเพาะอาหาร การมีประวัติเคยรักษาด้วยยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือนที่ผ่านมา เพศชาย การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี (29)

จากการศึกษาของพรรณรวิ โปธิเทียนทอง (2016) เรื่อง Antimicrobial Resistance A Global Concern ในวารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนาองค์การเภสัชกรรม พบว่าสถานการณ์เชื้อดื้อ

ยาในประเทศไทยจำนวนประชากร 70 ล้านราย อัตราเสียชีวิต 38,481 รายต่อปี ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น 3.24 ล้านวันต่อปี มูลค่าการสูญเสียทางเศรษฐกิจประมาณ 2,539 - 6,084 ล้านบาทต่อปี อัตราติดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะกว่า 100,000 รายต่อปี จากข้อมูลแสดงให้เห็นว่าการเพิ่มจำนวนของเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาสำคัญต่อสุขภาพของประชากรโลกที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิตและการสูญเสียด้านเศรษฐกิจ การศึกษาผลกระทบจากการติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในประเทศไทย โดยสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขได้สำรวจข้อมูลจากโรงพยาบาล 1,023 แห่งทั่วประเทศในปี พ.ศ. 2553 พบว่าเชื้อจุลชีพ 5 ชนิด ที่พบบ่อยในโรงพยาบาลและมักดื้อยา ได้แก่ *Escherichia coli* ที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและทางเดินอาหาร *Klebsiella pneumoniae* ทำให้เกิดโรคระบบทางเดินหายใจ โรคปอดอักเสบ *A. baumannii* ทำให้เกิดโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ เช่น โรคปอดบวม *P. aeruginosa* ที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อหลายระบบในร่างกาย เช่น โรคปอดบวม ติดเชื้อในกระแสเลือด *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยาเมทิซิลลิน ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนาน วิธีการป้องกันตนเองจากเชื้อดื้อยาสามารถทำได้โดยการล้างมือ การบริโภคน้ำและอาหารที่สะอาดถูกสุขลักษณะ การฉีดวัคซีน การใช้ยาปฏิชีวนะเมื่อจำเป็น การใช้ยาปฏิชีวนะให้ครบจำนวนตามแพทย์สั่งถึงแม้อาการป่วยจะดีขึ้นแล้วก็ตาม และไม่แบ่งยาปฏิชีวนะให้ผู้อื่นใช้หรือนำยาของผู้อื่นมาใช้ (30)

ประจวบ ทองเจริญและคณะ (2015) ได้ศึกษาเรื่องผลของการใช้กลวิธีหลากหลายต่อการปฏิบัติของบุคลากรสุขภาพในการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน ซึ่งจากผลการศึกษพบว่าหลังการใช้กลวิธีหลากหลายบุคลากรสุขภาพในกลุ่มทดลองมีการปฏิบัติที่ถูกต้องในการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนานเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 53.71 เป็นร้อยละ 88.96 ($p < 0.01$) และถูกต้องมากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งมีการปฏิบัติถูกต้องร้อยละ 53.96 ($p < 0.01$) โดยผลการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าการใช้กลวิธีหลากหลายในการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนานทำให้บุคลากรสุขภาพมีการปฏิบัติตามแนวทางการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนานได้ถูกต้องเพิ่มขึ้น (31)

3) งานวิจัยต่างประเทศ

จากการศึกษางานวิจัยของ MA De Francesco และคณะ (2013) งานวิจัยชื่อว่า Prevalence of multidrug-resistant *A. baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in an Italian hospital โดยทำการศึกษาแบบ retrospective study และ ใช้ chi-square เพื่อเปรียบเทียบ โดยวัตถุประสงค์งานวิจัยคือประเมินการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* and *P. aeruginosa* in patients with nosocomial และวิเคราะห์การต้านเชื้อ โดยข้อมูลมาจากห้องแล็บ จะประเมินการ

ติดเชื้อ 48 ชั่วโมงแรกโดยวัดจากค่า Blood, urine, tracheal aspirate, bronchi alveolar lavage, sputum, purulent wound, skin ulcer and catheter tip samples ที่เก็บจากผู้ป่วย และประเมินการต้านเชื้อโดยใช้ the Vitek2 system (bioMérieux) and the AST-GN24 card แบ่งเป็น 5 กลุ่ม ดังนี้ resistance to extended-spectrum penicillins (piperacillin/tazobactam), resistance to cephalosporins (ceftazidime), resistance to carbapenems (imipenem), resistance to aminoglycosides (amikacin), resistance to quinolones (ciprofloxacin) ผลการศึกษาสามารถช่วยพัฒนาการวางแผนการใช้ยาให้มีประสิทธิภาพ (32)

Cyprien Ntirenganya, Olivier Manzi และคณะ (2015) ได้ศึกษาเรื่อง High Prevalence of Antimicrobial Resistance Among Common Bacterial Isolates in a Tertiary Healthcare Facility in Rwanda โดยทำการศึกษาดัวยวิธี prospective and descriptive study ทำการประเมินเหตุการณ์การเกิดการดื้อยาและประเมินค่าการไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยใช้การตรวจสอบจาก urine, blood, sputum and wound swab specimens obtained เป็นระยะเวลา มากกว่า 6 เดือน ผลการศึกษาคือ 31.4% and 58.7% of *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates ต้านยา third generation cephalosporins อย่างน้อย $\frac{1}{3}$ ของกลุ่มนี้ 8% of *E. coli* ต้านยาในกลุ่ม imipenem; 82% and 6% of *Staphylococcus aureus* strains ต้านยาในกลุ่ม oxacillin and vancomycin-resistant respectively โดยสรุปมีอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาสูงซึ่งส่งผลกระทบต่อการรักษา (11)

Evangelos I Kritsotakis และคณะ (2017) การศึกษาเรื่อง ความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลรายวัน เท่ากับ 9.1% (95% confidence interval [CI] 7.8%–10.6%) อุบัติการณ์ของการติดเชื้อในโรงพยาบาลรายปีโดยประมาณคือ 5.2% (95% CI 4.4%–5.3%) ประมาณ 121,000 ราย (95% CI 103,500–123,700) ผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบทุกปีในประเทศมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 80% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อในโรงพยาบาล ผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาล (adjusted hazard ratio 1.8; 95% CI 1.3–2.6) การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง การติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อในโรงพยาบาลร่วมด้วย ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็นสองเท่า แต่สถานที่ผ่าตัดและการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการตาย การดื้อยาด้านต่อเชื้อจุลินทรีย์ส่งผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญเกี่ยวกับความเสี่ยงรายวันของอัตราการเสียชีวิตใน 90 วัน, ซึ่งเพิ่มขึ้นโดย 90%–110% ในผู้ป่วยติดเชื้อโดย carbapenem ที่ทนต่อเชื้อโรคแกรมลบ การติดเชื้อในโรงพยาบาลเพิ่มระยะเวลาในการนอนซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.3 วัน (95% CI 2.4–6.2) ในการติดเชื้อก่อให้เกิดโดยหลักๆ คือ carbapenem ที่

ทนต่อเชื้อโรคแกรมลบ (10)

Swati Patolia และคณะ (2018) ได้ศึกษาเรื่องปัจจัยเสี่ยงและผลของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 177 ราย รวมอยู่ในการวิเคราะห์ Multidrug resistant gram negative bacilli เกิดขึ้นในผู้ป่วย 46 ราย (26%) อัตราการตายในกลุ่มของ Multidrug resistant คือ 34.8% เปรียบเทียบกับ 13.7% ในกลุ่ม non-Multidrug resistant ($p = 0.002$) ในการวิเคราะห์หลายตัวแปร diabetes mellitus [DM; odds ratio (OR) : 2.8, 95% confidence interval (CI) : 1–4.88] ก่อนใช้ยาปฏิชีวนะ (OR : 2.93, 95% CI : 1.25–6.87) สายสวนปัสสาวะเป็นแหล่งของการติดเชื้อ (OR : 5.96, 95% CI : 1.78–19.94) เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญสำหรับการพัฒนาของ Multidrug resistant gram negative bacilli นอกจากนี้ end-stage liver disease (OR : 3.64, 95% CI : 1.07–12.3) solid organ malignancy (OR : 3.64, 95% CI : 1.25–10.56) intra-abdominal source of infection (OR : 3.66, 95% CI : 1.14–11.73) การใช้ empiric antibiotics อย่างไม่เหมาะสม (OR : 7.59, 95% CI : 1.68–34.34) และสายสวนปัสสาวะเป็นแหล่งของการติดเชื้อ (OR : 5.68, 95% CI : 1.37–23.5) เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญสำหรับอัตราการตายในผู้ป่วยกับ Multidrug resistant gram negative bacilli. การศึกษานี้มีรูปแบบการวิจัยแบบ logistic regression และ chi-square test (12)

Anaïs Potronc และคณะ ได้ศึกษาความดีต่อการแพร่กระจายของคลื่นความถี่กว้างใน *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* พบว่าการเพิ่มอัตราการติดต่อแบคทีเรียในที่ไม่ใช่ fermentersareare ทำให้มีประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะที่ใช้เป็นตัวเลือกสุดท้ายในการรักษาใน *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* การได้มาของลักษณะความดีต่อโมเลกุลเหล่านี้มีมากขึ้นและบ่อยมากขึ้น ซึ่งนำไปสู่การดื้อต่อยา multidrug และ pandrug ปีที่ผ่านมาได้แสดงให้เห็นว่าส่วนใหญ่ของความกว้างสเปกตรัมระบุใน Enterobacteriaceae อาจจะระบุใน *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* การสะสมของกลไกความดีที่ไม่เกี่ยวข้อง (ตัวอย่างเช่น กลุ่ม lactams และ aminoglycosides) เป็นประจำทุกวันทั่วโลก และ *A. baumannii* แม้ว่าจะเป็นเชื้อโรคที่อ่อนแอเมื่อเทียบกับ *P. aeruginosa* อาจมีบทบาทสำคัญในการแพร่กระจายยีนการดื้อในวงกว้างไปสู่เชื้อแกรมลบ อื่น ๆ การเดินทางระหว่างประเทศและการถ่ายทอดไปยังผู้ป่วยในโรงพยาบาลช่วยซึ่งเพิ่มการแพร่กระจายนี้ในแบบคู่ขนานความกดดันด้านยาปฏิชีวนะก็เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะแห่งสุดท้ายที่ใช้เฉพาะเมื่อไม่นานมานี้ เนื่องจากมีสารปฏิชีวนะใหม่และ ปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อหลายชนิดเนื่องจากการใช้สารก่อมะเร็งในกลุ่ม Gram-negative ในอนาคตอันใกล้จึงมีความจำเป็นเร่งด่วนในการใช้กลยุทธ์ชะลอ การพัฒนาความดีที่

ได้รับการใช้เทคนิคการตรวจวินิจฉัยอย่างรวดเร็วในการตรวจหาลักษณะความต้านทานการพัฒนาสื่อที่มีการคัดเลือกเพื่อการวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็นอาณานิคม และการพัฒนยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพสามารถนำไปสู่ยุทธวิธีการป้องกันโรคได้ (7)

Sibel Ascioğlu และคณะ (2014) ได้ศึกษางานวิจัย A New Approach to the Analysis of Antibiotic Resistance Data from Hospitals ทำการศึกษาโดยวิธีการ retrospective cohort โดยวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้หวังจะพัฒนายาต้านเชื้อจุลินทรีย์จากการดื้อยาโดยวิเคราะห์สมมติฐานที่อยู่บนพื้นฐานของชีววิทยาและระบาดวิทยาของเชื้อที่ดื้อยา ใช้การเลือกยาต้านเชื้อโดยคัดจากความเสี่ยงในการดื้อยาต่อเชื้อนั้น ผลการศึกษาคือ ceftazidime ดื้อต่อเชื้อ *Enterobacter* species, ciprofloxacin ดื้อต่อ *P. aeruginosa*, imipenem ดื้อต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ vancomycin ดื้อต่อเชื้อ *enterococci* และ imipenem ดื้อต่อเชื้อ *P. aeruginosa* อุบัติการณ์ของการติดเชื้อในหอผู้ป่วยเดียวกันเพิ่มความเสี่ยงที่ได้รับการติดเชื้อ methicillin resistant *S. aureus* and vancomycin resistant *enterococci* จากผลการศึกษาทำให้ยืนยันว่าควรจะมีการพัฒนายาใหม่เพื่อต้านเชื้อจุลินทรีย์ (8)

Chang PanLiu และคณะ (2016) ได้วิจัยเรื่อง Risk factors of mortality in patients with carbapenem-resistant *A. baumannii* bacteremia โดยใช้วิธีทางสถิติคือ multivariate analysis ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงของอัตราการตายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยา carbapenem-resistant *A. baumannii* ในกระแสเลือด ได้แก่ การอยู่ห้อง ICU การประเมิน Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score of > 20 การติดเชื้อในทางเดินหายใจในกระแสเลือด ก่อนให้ยา ceftriaxone การใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมเท่ากับร้อยละ 18.87 ในกลุ่มที่มีอัตราการตาย และในกลุ่มที่มีการรอดชีวิตเท่ากับร้อยละ 88.16 ยาที่มีความไวต่อเชื้อ carbapenem-resistant *A. baumannii* bacteremia คือ colistin เท่ากับร้อยละ 100 และ tigecycline เท่ากับร้อยละ 40.11 (33)

Ninghui Guo และคณะ (2016) ได้ศึกษาเรื่อง Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *A. baumannii* complex in a hospital of Northern China ซึ่งจากการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มี ความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *A. baumannii* MDR complex ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมาก ภาวะปอดบวม การระบายน้ำออกจากสายสวน การรักษาตัวที่ห้อง ICU โดยงานวิจัยนี้ได้ใช้การวิเคราะห์ทางสถิติแบบ multivariate analysis (24)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบเก็บข้อมูลโดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic patient records) ของผู้ป่วยที่มีหลักฐานการติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสโลหิต ณ โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 1 ปี

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

1. ประชากร

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ที่เข้ารับการรักษากายในโรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี

2. ขนาดตัวอย่างประชากรและการสุ่มตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในกลุ่มสร้างสมการนี้ขึ้นกับจำนวนปัจจัยที่ต้องการศึกษาโดยตัวอย่างขั้นต่ำควรมีจำนวนประมาณ 15-20 เท่าของจำนวนปัจจัยที่ต้องการศึกษา และควรมีจำนวนตัวอย่างรวมไม่ต่ำกว่า 100 ตัวอย่าง

$$N = 15x \quad (\text{Hair et al})$$

โดยกำหนดให้ N = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการในการศึกษาวิจัย

x = จำนวนปัจจัยที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามของปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาจำนวน 5 ตัวแปร

$$\text{แทนค่าในสูตรที่ 3 ได้ } N = 15x = 15(5) = 75 \text{ ราย}$$

3. วิธีการสุ่มตัวอย่าง

เนื่องจากมี Population frame และข้อมูลไม่มีจำนวนมาก ใช้การสุ่มทั้งหมด Census

ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มประชากรที่เข้ารับการรักษากายในโรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ.2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 1 ปี

วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง

เมื่อได้จำนวนของประชากรทั้งหมด (Population frame) จะผ่านเกณฑ์การคัดเลือกและเกณฑ์การคัดออก ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

1. เข้ารับการรักษากายที่โรงพยาบาลชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561
2. มีผลการเพาะเชื้อ *A. baumannii* ในเลือดได้ผลบวก
3. ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

ไม่มีผลการเพาะเชื้อ *A. baumannii* แต่มีการพบเชื้ออื่นๆ

ขนาดตัวอย่างประชากร

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษากายที่โรงพยาบาลชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 ที่มีผลการเพาะเชื้อ *A. baumannii* ในเลือดได้ผลบวก

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel โดยที่ข้อมูลของผู้ป่วยจะเก็บเป็นความลับโดยผู้ที่ทราบข้อมูลคือ ผู้วิจัย และ เภสัชกรชำนาญการ ณ โรงพยาบาลชลบุรี ข้อมูลจะถูกทำลายภายในระยะเวลา 3 ปี
2. วิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 17.0

ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย

1. การเตรียมก่อนทำงานวิจัย

สำรวจความเป็นไปได้ที่จะเก็บข้อมูลตามตัวแปรที่วางไว้ใน การเก็บจำนวนผู้ป่วยที่มีผลการเพาะเชื้อ *A. baumannii* ในเลือดได้ผลบวก ณ โรงพยาบาลชลบุรี

- 1.1. เข้าพบเภสัชกรชำนาญการโรงพยาบาลชลบุรี เพื่อปรึกษาเกี่ยวกับรายละเอียดและรูปแบบของงานวิจัย
- 1.2. คณะผู้วิจัยสร้างแบบเก็บข้อมูล โดยแบบเก็บข้อมูลได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการที่โรงพยาบาลชลบุรีเรียบร้อยแล้ว โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการเก็บข้อมูลจะประกอบด้วยข้อมูล ดังนี้
 - 1.2.1. เพศ
 - 1.2.2. อายุ
 - 1.2.3. ตึกผู้ป่วยในโรงพยาบาลชลบุรี
 - 1.2.4. ระยะเวลาการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลชลบุรี
 - 1.2.5. การสอดใส่ท่อ
 - 1.2.6. การใช้ยาปฏิชีวนะ
2. ทบทวนวรรณกรรม
 - 2.1. ความรู้เกี่ยวกับเชื้อ *A. baumannii*
 - 2.2. ความรู้เกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อ *A. baumannii*
 - 2.3. ความรู้เกี่ยวกับอุบัติการณ์การติดเชื้อ *A. baumannii*
 - 2.4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
3. วางแผนดำเนินการออกแบบเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลย้อนหลัง และเขียนโครงร่างงานวิจัย
4. นำเสนอโครงร่างงานวิจัย
5. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จากนั้นดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลชลบุรี
6. ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล
 - 6.1. เก็บรวบรวมข้อมูลจากข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ ซึ่งประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 ที่มีผลการเพาะเชื้อ *A. baumannii* ในเลือดได้ผลบวก โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้จากเภสัชกรชำนาญการได้มีการปกปิด Hospital number (HN) โดยแปลงเป็น Code HN และแพทย์ผู้สั่งใช้ยา

6.2. นำข้อมูลที่เฝ้าระวังชันสูตรการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ข้างต้น มาเก็บข้อมูลเพิ่มเติมโดยผ่านฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ลงในแบบเก็บข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้สร้างขึ้นมา โดยได้ผ่านการตรวจสอบจากเฝ้าระวังชันสูตร

7. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้หลักการทางสถิติ

8. นำเสนอผลงานวิจัย

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for windows version 21.0 ใช้สถิติ Multiple logistics regression กำหนดค่าความผิดพลาดแบบที่ 1 (α - error) เท่ากับ 0.05 และมีรายละเอียดการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ดังนี้

1. ข้อมูลแบบนามบัญญัติ (Nominal scale) เช่น เพศ อายุ หอพักผู้ป่วย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ และข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ แสดงผลด้วยความถี่ (Frequency) และร้อยละ (%)

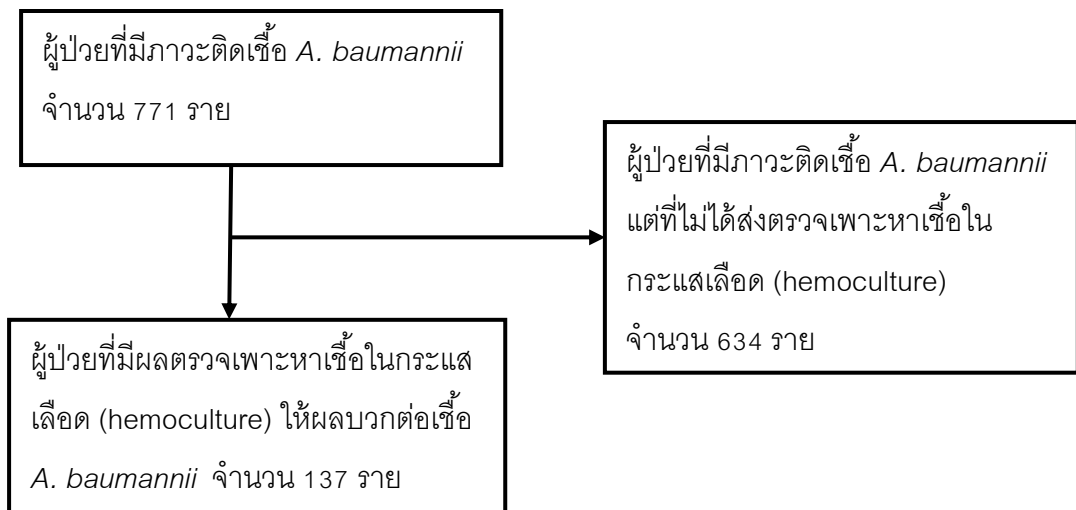
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* จะมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วยในการนอนรักษาที่โรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนรักษาใน โรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อก่อนการติดเชื้อ ปัญหาทางด้านไม่ได้รับการรักษา ปัญหาการ ได้รับยาอย่างไม่เหมาะสม ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii*

3. สรุปและรายงานผลอุบัติการณ์ในรูปแบบร้อยละ และรายงานความสัมพันธ์ของตัวแปร โดยใช้ค่า P-value

บทที่ 4

ผลการดำเนินงาน

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ผลพบว่า อุบัติการณ์ของผู้ป่วย (Incidence rate) ที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* จำนวนทั้งหมด 771 ราย และคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างประชากรตามเกณฑ์การคัดเลือกคือผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดเท่านั้น จำนวน 137 ราย ที่เข้ารับการรักษาภายในโรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 1 ปี ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 ตัวอย่างการคัดเลือกของกลุ่มตัวอย่าง

1. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii*

จากจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดทั้งหมด 137 ราย โดยมีข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ ข้อมูลการใช้ยาผู้ป่วย ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะเป็นดัง ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii*

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (N=137)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	63	46.0
หญิง	74	54.0
อายุ (ปี)		
< 65 ปี	87	63.5
≥ 65 ปี	50	36.5
หอพักผู้ป่วย		
ทั่วไป	92	67.2
ICU	45	32.8
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล		
< 7 วัน	58	42.3
≥ 7 วัน	79	57.7
การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ		
< 7 วัน	60	43.8
≥ 7 วัน	77	56.2
ข้อมูลการใช้ยาผู้ป่วย		
ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ	21	15.3
ได้รับยาปฏิชีวนะ	116	84.7

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (N=137)	ร้อยละ
ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ (n=116)		
Colistin	49	42.2
Imipenem-cilastatin	13	11.2
Ampicillin-sulbactam	25	21.6
Piperacillin-tazobactam	13	11.2
Meropenem	58	50.0
Ceftazidime	7	6.0
Cefazolin	2	1.7
Sulperazone	4	3.5
Fosfomycin	5	4.3
Gentamicin	3	2.6
Ceftriaxone	7	6.0
Ciprofloxacin	1	0.9
Vancomycin	13	11.2
Levofloxacin	2	1.7
Ertapenem	1	0.9
Clindamycin	2	1.7
Clarithromycin	1	0.9
Amoxiclav	2	1.7
Amikacin	2	1.7
Azithromycin	5	4.3
Ampicillin	5	4.3

**หมายเหตุ ผู้ป่วย 1 ราย อาจใช้ยามากกว่า 1 ชนิด

จากตารางที่ 1 เป็นผลข้อมูลพื้นฐานและผลลัพธ์ที่ได้มาจากการศึกษาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ดังนี้

- ด้านเพศ พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเพศหญิง มีร้อยละ 54 และเพศชายร้อยละ 46 ตามลำดับ
- ด้านอายุ พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* ที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี มากกว่าผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี โดยผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* ที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี มีร้อยละ 63.5 และเพศชาย ร้อยละ 35.5 ตามลำดับ
- ด้านหอพัก พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* เป็นหอพักทั่วไปมากกว่าหอพัก ICU โดยหอพักทั่วไปร้อยละ 67.2 และหอพัก ICU ร้อยละ 32.8 ตามลำดับ
- ด้านระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการพบว่าติดเชื้อ *A. baumannii* พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* ที่นอนโรงพยาบาลมากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* ที่นอนโรงพยาบาลน้อยกว่า 7 วัน โดยผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* ที่นอนโรงพยาบาลมากกว่าหรือเท่ากับ 7 วันร้อยละ 57.7 และผู้ป่วยติดเชื้อภาวะ *A. baumannii* ที่นอนโรงพยาบาลน้อยกว่า 7 วัน ร้อยละ 42.3 ตามลำดับ
- ด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการพบว่าติดเชื้อ *A. baumannii* พบว่าผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่นอนสอดใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน มีจำนวนมากกว่า ผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่นอนสอดใส่ท่อช่วยหายใจน้อยกว่า 7 วัน โดยผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่นอนสอดใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน มีร้อยละ 56.2 และผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่นอนสอดใส่ท่อช่วยหายใจน้อยกว่า 7 วัน มีร้อยละ 43.8 ตามลำดับ
- ด้านปัญหาการไม่ได้รับการรักษา พบว่าผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ได้รับการรักษา มีจำนวนมากกว่า ผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ไม่ได้รับการรักษา โดยผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ได้รับการรักษา มีร้อยละ 84.7 และ ผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ไม่ได้รับการรักษา มีร้อยละ 15.3 ตามลำดับ
- ด้านข้อมูลการใช้ยาผู้ป่วย ด้านการได้รับยา Colistin พบว่า ผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Colistin มีร้อยละ 49.6 Imipenem-cilastatin ร้อยละ 11.2 Ampicillin-sulbactam ร้อยละ 21.6 Piperacillin-tazobactam ร้อยละ 11.2 Meropenem ร้อยละ 50.0 Ceftazidime ร้อยละ 6.0 Cefazolin ร้อยละ 1.7

Sulperazone ร้อยละ 3.5 Fosfomycin ร้อยละ 4.3 Gentamicin ร้อยละ 2.6 Ceftriaxone ร้อยละ 6.0 Ciprofloxacin ร้อยละ 0.9 Vancomycin ร้อยละ 11.2 Levofloxacin ร้อยละ 1.7 Ertapenem ร้อยละ 0.9 Clindamycin ร้อยละ 1.7 Clarithromycin ร้อยละ 0.9 Amoxiclavulonate ร้อยละ 1.7 Amikacin ร้อยละ 1.7 Azithromycin ร้อยละ 4.3 Ampicillin ร้อยละ 4.3

2. ปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii*

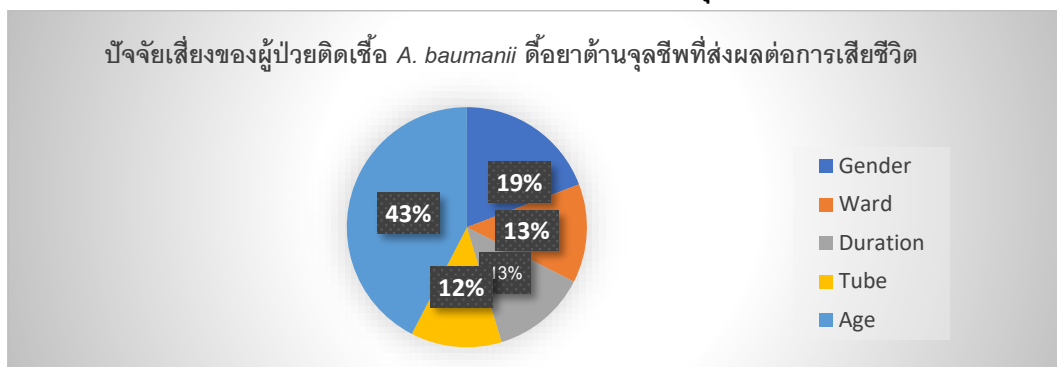
จากการศึกษาปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยภายหลังที่พบภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือด พบว่ามีปัญหาหลักสองอย่าง คือ ปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทาง การรักษา และปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม โดยพบว่า ปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม มีจำนวนมากกว่า ปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทางรักษา โดยปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม มีร้อยละ 25.30 และปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทางรักษา มีร้อยละ 74.70 ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii*

ปัญหาจากการใช้ยา*	จำนวน	ร้อยละ
ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทางรักษา	21	25.30
ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม	62	74.70
รวม	83	100

*หมายเหตุ ผู้ป่วย 1 รายอาจพบปัญหามากกว่า 1 ปัญหา

3. ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต



รูปที่ 6 แสดงปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต

จากรูปที่ 6 ผลการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต โดยปัจจัยที่ศึกษามีดังต่อไปนี้ ได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วยในการนอนรักษาในโรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ โดยพบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตมากที่สุด คือ อายุ เพศ หอพักผู้ป่วยและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ และจากการศึกษาเพิ่มเติมปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตเสริมด้านการได้รับยา โดยจะมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วยในการนอนรักษาที่โรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนรักษาในโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อก่อนการติดเชื้อ ปัญหาทางด้านไม่ได้รับการรักษา ปัญหาการได้รับยาอย่างไม่เหมาะสม ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* โดยปัจจัยที่จะส่งผลอย่างมีนัยสำคัญ คือ ปัจจัยด้านอายุ โดยอิงมาจากการสร้างสมการการทำนายการเสียชีวิต ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii*

Classification Table^a

	Observed	Predicted		
		Outcome		Percentage
		0	1	Correct
Step 1	0	20	18	52.6
	1	10	69	87.3
	Overall Percentage			76.1

a. The cut value is .500

โดยค่า Hit rate = 76.1

จากการคำนวณค่า Hit rate ซึ่งมีค่าเท่ากับ 76.1 แสดงให้เห็นได้ว่าสมการการทำนายการเสียชีวิตจากปัจจัยเสี่ยงต่อผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* มีความแม่นยำ ถ้าหากมีการทำนายการเสียชีวิตมีโอกาสหายถูกร้อยละ 76.1

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step	Female	-.822	.483	2.897	1	.089	.440
1 ^a	ICU	.683	.486	1.970	1	.160	1.979
	Duration	-.552	.481	1.314	1	.252	.576
	Tube	.653	.473	1.906	1	.167	1.922
	DRP1	19.396	40192.969	.000	1	1.000	#####
	DRP2	-.358	1.245	.083	1	.774	.699
	Colistin	-.895	1.249	.513	1	.474	.409
	Meropenem	-.310	.460	.455	1	.500	.733
	piperacillin-tazobactam	.359	.921	.152	1	.697	1.431
	age	1.736	.600	8.363	1	.004	5.673
	Constant	1.154	1.251	.851	1	.356	3.169

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลคือการวิเคราะห์พหุการถดถอยพหุแบบลอจิสติก (Multiple Logistic Regression Analysis) ผลการวิจัยพบว่า ปัจจัยส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* สามารถอธิบายจำนวนครั้งของการเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 80.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05 สามารถสร้างสมการพยากรณ์ทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้ดังนี้

$$Z = -.822\text{Female} + .683\text{ICU} - .552\text{Duration} + .653\text{Tube} + 19.396\text{DRP1} - .358\text{DRP2} - .895\text{Colistin} + .359\text{Piperacillin-tazobactam} - .310\text{Meropenem} + 1.736\text{Age}$$

4. ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจต่อปัจจัยด้านอื่น

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยที่ส่งผลต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* พบว่ามี ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ส่งผลต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* คือ ปัจจัยทางด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจในโรงพยาบาลและปัจจัยทางด้านอายุ โดยพบความสัมพันธ์ว่า ถ้าหากผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 65 ปี จะมีโอกาสการสอดใส่ท่อช่วยหายใจน้อยกว่า 7 วัน ทำให้พิจารณาได้ว่าถ้าหากผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีและมีการสอดใส่ท่อช่วยหายใจน้อยกว่า 7 วัน จะทำให้พบโอกาสการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้น้อยลง และส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่น้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.014$) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจต่อปัจจัยด้านอื่น

Parameter	การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ < 7 วัน	การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ ≥ 7 วัน	N	Chi Square	<i>p-value</i>
เพศ				2.320	.128
ชาย	32	31	63		
หญิง	28	46	74		
อายุ					
< 65 ปี	45	42	87	6.044	.014
≥ 65 ปี	15	35	50		
หอพัก				.011	.915
ทั่วไป	40	52	92		
ICU	20	25	45		
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ				3.807	.051
≥ 7 วัน	29	50	79		
< 7 วัน	31	27	58		

บทที่ 5

สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

ภาวะการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* เป็นปัญหาวิกฤติร่วมของรายทั่วโลกที่ทวีความรุนแรงมากขึ้น งานวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* จำนวนทั้งสิ้น 771 ราย และคัดออกผู้ป่วยออกเป็นจำนวน 634 ราย เหลือผู้ป่วย ที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าจำนวนทั้งสิ้น 137 ราย โดยผู้วิจัยเริ่มเก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 1 ปี

สรุปผลการศึกษา

ผลจากการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* พบว่าจากการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ด้านเพศ เป็นเพศชาย จำนวน 63 ราย (ร้อยละ 46) เพศหญิง จำนวน 74 ราย (ร้อยละ 54) ด้านอายุ อายุน้อยกว่า 65 ปี จำนวน 87 ราย (ร้อยละ 63.5) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 36.5) ด้านหอพักผู้ป่วย หอพักทั่วไป จำนวน 92 ราย (ร้อยละ 67.2) หอพัก ICU จำนวน 45 ราย (ร้อยละ 32.8) ด้านระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ระยะเวลา น้อยกว่า 7 วัน จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 42.3) ระยะเวลา มากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน จำนวน 79 ราย (ร้อยละ 57.7) ด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ ระยะเวลาการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ น้อยกว่า 7 วัน จำนวน 60 ราย (ร้อยละ 43.8) ระยะเวลาการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ มากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน จำนวน 77 ราย (ร้อยละ 56.2) ด้านข้อมูลการใช้ยาปฏิชีวนะด้านข้อมูลการใช้ยาผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Colistin จำนวน 49 ราย (ร้อยละ 49.6) Imipenem-cilastatin จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 11.2) Ampicillin-sulbactam จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 21.6) Piperacillin-tazobactam จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 11.2) Meropenem จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 50.0) ceftazidime จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 6.0) Cefazolin จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.7) Sulperazone จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.5) Fosfomycin จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.3) Gentamicin จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 2.6) Ceftriaxone จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 6.0) Ciprofloxacin จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.9) Vancomycin จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 11.2) Levofloxacin จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.7) Ertapenem จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.9) Clindamycin จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.7) Clarithromycin จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.9)

Amoxiclavulonate จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.7) Amikacin จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.7) Azithromycin จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.3) Ampicillin จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.3)

สำหรับผลการศึกษาปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยภายหลังที่พบภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือด พบว่ามีปัญหาหลักสองอย่าง คือ ปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทาง การรักษา จำนวน จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 25.30) และปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม จำนวน 62 ราย (ร้อยละ 74.7)

จากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ด้อยาต้านจุลชีพที่ส่งผลกระทบต่อการเสียชีวิตโดยปัจจัยที่ศึกษามีดังต่อไปนี้ ได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วยในการนอนรักษาในโรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ โดยพบว่า ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการเสียชีวิตมากที่สุด คือ อายุ (ร้อยละ 41) เพศ (ร้อยละ 19) หอพักผู้ป่วย (ร้อยละ 13) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ (ร้อยละ 13) และการสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ (ร้อยละ 13) และทางคณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาผลเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* โดยจะมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมดได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วยในการนอนรักษาที่โรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนรักษาในโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อก่อนการติดเชื้อ และเพิ่มเติมปัจจัยปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมด้วย ได้แก่ ปัญหาทางด้านไม่ได้รับการรักษา ปัญหาการได้รับยาอย่างไม่เหมาะสม ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* โดยปัจจัยที่จะส่งผลอย่างมีนัยสำคัญคือ ปัจจัยด้านอายุ ($p = 0.004$) โดยอ้างอิงมาจากสมการการทำนายการเสียชีวิตที่ทางคณะผู้วิจัยได้สร้างขึ้น

นอกจากนั้นยังศึกษาความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการติดเชื้อด้อยา *A. baumannii* พบว่ามีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ส่งผลกระทบต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* คือ ปัจจัยทางด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจในโรงพยาบาลและปัจจัยทางด้านอายุ โดยพบความสัมพันธ์ว่า ถ้าหากผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 65 ปี จะมีโอกาสการสอดใส่ท่อช่วยหายใจน้อยกว่า 7 วัน ทำให้พิจารณาได้ว่าถ้าหากผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีและมีการสอดใส่ท่อช่วยหายใจน้อยกว่า 7 วัน จะทำให้พบโอกาสการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้น้อยลง และส่งผลกระทบต่ออัตราการเสียชีวิตที่น้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.004$)

วิจารณ์ผลการศึกษา

ผลการวิจัยพบว่า อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ได้แก่ เพศ อายุ หอบหืด ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ โดยปัจจัยที่ส่งผลมากที่สุด คือ อายุ รองลงมา คือ เพศ หอบหืดผู้ป่วย และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ สาเหตุอาจมาจากจำนวนผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อยเนื่องจากการกำหนดเกณฑ์คัดเข้าที่จำกัดเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดเท่านั้นซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยอื่น รูปแบบงานวิจัยที่เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังทำให้การวิเคราะห์ปัจจัยด้านปัญหาจากการใช้ยาสามารถเก็บได้เฉพาะหลังจากที่ผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดซึ่งในงานวิจัยนี้สามารถศึกษาปัญหาจากการใช้ยาได้เพียง 2 ปัญหา คือ ปัญหาด้านการไม่ได้รับการรักษา และปัญหาด้านการไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม และทั้ง 2 ปัญหานี้ ไม่สามารถนำมาศึกษาเป็นปัจจัยที่ส่งผลการศึกษาได้ มีข้อจำกัดในการเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลเรื่องโรคประจำตัว โรคร่วม การใช้ยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านจุลชีพ และพฤติกรรมมารับประทานยา อาหารเสริม และสมุนไพร เป็นต้น รวมทั้งระยะเวลาในการเก็บข้อมูลการทำวิจัยที่สั้นเกินไป ซึ่งโดยทั่วไปจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาล้วนใหญ่มีการเก็บข้อมูลปัจจัยอื่น ๆ รวมด้วย เช่น ประวัติโรค ภาวะคุ้มกันบกพร่อง ประวัติการได้รับยา เป็นต้น และทำการศึกษาระยะเวลานานกว่านี้ หรือ มีการศึกษาหลาย ward เป็นต้น อย่างเช่น งานวิจัยของคุณพิชชาพร อธิวิริยะกุล และคณะ (2540) ได้ศึกษาเรื่องที่ได้เผยแพร่ให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ Treatment of multidrug-resistant *A. baumannii* in Thailand งานวิจัยนี้พบได้ว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ การรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน, การมีประวัติเป็นโรคหัวใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาตัวในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติ การใส่สายสวนในร่างกายการมีประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporins , aminoglycosides , imipenem มาก่อน ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การผ่าตัด การมีแผลไฟไหม้ ซึ่งมีความสอดคล้องทั้งด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ และจากงานวิจัยคุณ Ninghui Guo และคณะ (2016) ได้ศึกษาเรื่อง Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *A. baumannii* complex in a hospital of Northern China ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *A. baumannii* MDR complex ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมาก ภาวะปอดบวม การระบายน้ำออกจากสายสวน การรักษาตัวที่ห้อง ICU (25) ซึ่งมีความสอดคล้องในด้านอายุ

ในส่วนผลการศึกษาปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยภายหลังที่พบภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือด พบว่า ปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม มีจำนวนมากกว่า ปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทางการรักษาแต่ยังไม่สามารถสรุปผลทั้งหมดได้ว่าเป็นปัญหาจากการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย เนื่องจากข้อจำกัดของรูปแบบการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลังทำให้อาจจะศึกษาถึงสาเหตุของปัญหาได้ไม่ครบถ้วน ทั้งนี้ผลการรักษา คงต้องขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ดูแลผู้ป่วยในต่อนั้น ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้รับการรักษา เพราะเหตุผลบางประการ เช่น แพทย์พิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) จึงทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นปัญหาเกี่ยวกับการได้รับยาหรือการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมอย่างแท้จริงทั้งหมด และปัญหาที่เกี่ยวข้องยา ไม่ได้มีเพียงแค่ ปัญหาด้านการไม่ได้รับการรักษา หรือ ปัญหาการได้รับยาอย่างเหมาะสม แต่ปัญหาที่เกี่ยวข้องยายังมีปัญห่อื่น ๆ ที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้จากงานวิจัยนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาไม่จำเป็น (Unnecessary drug therapy) ขนาดใช้น้อยเกินไป (Dosage too low) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction) ขนาดใช้ยามากเกินไป (Dosage too high) ความไม่ร่วมมือการใช้ยาของผู้ป่วย (Adherence) และปัญหาการเข้าถึงยาตามสิทธิการรักษาของผู้ป่วยและค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับยานอกจากนั้นแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลไม่ได้เป็นแนวทางเดียวกันกับแนวทางการรักษา (guideline) ตามที่ศึกษามาทั้งหมด สาเหตุอาจมาจากความรุนแรงของเชื้อแตกต่างจากที่อื่น ทั้งนี้คงต้องพิจารณาจากข้อมูลการจัดทำแบบแผนความไวเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (Antibiogram) ของโรงพยาบาลเป็นหลัก ซึ่งทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่า เป็นปัญหาจากการใช้ยาได้ โดยมีงานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยด้านปัญหาจากยา จากงานวิจัยคุณสุกะศรพงศ์ และคณะ (2007) ได้ทำการศึกษาแบบ case-control study ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ในโรงพยาบาล โดยศึกษาผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราช พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ได้แก่ 1.ระยะเวลาที่พักรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลนานมากกว่า 1 สัปดาห์ ก่อนการติดเชื้อ 2.การใส่สายสวนปัสสาวะนานมากกว่า 1 สัปดาห์ 3.ใช้เครื่องช่วยหายใจนานมากกว่า 1 สัปดาห์ 4.ใส่สายสวนเข้าหลอดเลือดส่วนกลางมากกว่า 1 สัปดาห์ 5.ใส่สายยางให้อาหารทางจมูกสู่กระเพาะอาหารมากกว่า 1 สัปดาห์ 6.การรักษาด้วย cephalosporins generation 3 และ 4 metronidazole และยา piperacillin-tazobactam ซึ่งมีความสอดคล้องในด้านปัญหาจากการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม (26) ซึ่งจากที่กล่าวมาทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่า ปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทางการรักษา และ

ปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม เป็นปัญหาหลักจากการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii*

ส่วนในผลการศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* คณะผู้วิจัยได้มีการสร้างสมการการทำนายการเสียชีวิต โดยสมการมีความแม่นยำสูง เนื่องจาก ค่า Hit rate = 76.1 การวิเคราะห์สมการที่คำนวณมาจากโปรแกรม SPSS ซึ่งพบว่ามี ความแม่นยำสูง ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยอื่น จากงานวิจัยของคุณพิชชาพร อธิกวริยะกุล และคณะ (2540) ได้ศึกษาเรื่องที่ได้เผยแพร่ให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ Treatment of multidrug-resistant *A. baumannii* in Thailand (24) งานวิจัยนี้พบได้ว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ การรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน การมีประวัติเป็นโรคหัวใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาตัวในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติ การใส่สายสวนในร่างกายการมีประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporins aminoglycosides และ imipenem มาก่อน ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การผ่าตัด การมีแผลไฟไหม้ ซึ่งมีความสอดคล้องทางด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ และจากงานวิจัยคุณ Ninghui Guo และคณะ (2016) ได้ศึกษาเรื่อง Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *A. baumannii* complex in a hospital of Northern China ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *A. baumannii* MDR complex ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมาก ภาวะปอดบวม การระบายน้ำออกจากสายสวน การรักษาตัวที่ห้อง ICU (25) ซึ่งมีความสอดคล้องในด้านอายุ แต่ไม่ได้มีการสร้างสมการการทำนายการเสียชีวิตและในส่วนของผลการศึกษาความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยที่ส่งผลต่อการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* พบว่ามี ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ส่งผลต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* คือ ปัจจัยทางด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจในโรงพยาบาล และปัจจัยทางด้านอายุ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของคุณกัลยาณี ศุภะสรรงค์ และคณะ (2007) (24) ได้ทำการวิจัยแบบ case-control study ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* ในโรงพยาบาลโดยศึกษาผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราช งานวิจัยนี้พบได้ว่าปัจจัยที่เสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อได้แก่ ได้แก่ 1.ระยะเวลาที่พักรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลนานมากกว่า 1 สัปดาห์ ก่อนการติดเชื้อ 2.การใส่สายสวนปัสสาวะนานมากกว่า 1 สัปดาห์ 3.ใช้เครื่องช่วยหายใจนานมากกว่า 1 สัปดาห์ 4.ใส่สายสวนเข้าหลอดเลือดส่วนกลางมากกว่า 1 สัปดาห์ 5.ใส่สายยางให้อาหารทางจมูกสู่กระเพาะอาหารมากกว่า 1 สัปดาห์ 6.การรักษาด้วยcephalosporins generation 3 และ 4 metronidazoleและยา piperacillin-tasobactam และจากงานวิจัยของคุณพิชชาพร อธิกวริยะกุล และคณะ (2540) ได้ศึกษาเรื่องที่ได้

เผยแพร่ให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ Treatment of multidrug-resistant *A. baumannii* in Thailand งานวิจัยนี้พบได้ว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ การรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน การมีประวัติเป็นโรคหัวใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาตัวในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติ การใส่สายสวนในร่างกายการมีประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporins aminoglycosides และ imipenem มาก่อน ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การผ่าตัด การมีแผลไฟไหม้ (24) ซึ่งมีความสอดคล้องทางด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ และจากงานวิจัยคุณ Ninghui Guo และคณะ (2016) ได้ศึกษาเรื่อง Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *A. baumannii* complex in a hospital of Northern China ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *A. baumannii* MDR complex ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมาก ภาวะปอดบวม การระบายน้ำออกจากสายสวน การรักษาตัวที่ห้อง ICU (25) ซึ่งมีความสอดคล้องในด้านอายุ

ข้อจำกัดงานวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบ Retrospective จึงทำให้เก็บข้อมูลปัจจัยที่ต้องการศึกษาได้ครบถ้วน
2. การเก็บข้อมูลอาจไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลบางอย่างได้ ได้แก่ ข้อมูลเรื่องโรคประจำตัว โรคร่วม การใช้ยาอื่นที่ไม่ใช่ยาต้านจุลชีพ และพฤติกรรมกรับประทานยา อาหารเสริมและสมุนไพร เป็นต้น
3. แนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อ *A. baumannii* ณ โรงพยาบาลชลบุรี เป็นแนวทางการรักษาเฉพาะที่ โรงพยาบาลชลบุรี อาจไม่สอดคล้องกับการรักษามาตรฐาน ทั้งนี้อาจขึ้นกับ ข้อมูลการจัดทำแบบแผนความไวเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (Antibiogram) ของแต่ละโรงพยาบาลรวมทั้งดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา
4. งานวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาปัจจัยด้านปัญหาการใช้ยา โรคประจำตัวและยาอื่นที่ไม่ใช่ยาปฏิชีวนะ ที่ผู้ป่วยใช้ก่อนการติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดซึ่งอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักในการติดเชื้อ

ข้อเสนอแนะ

1. ควรออกแบบงานวิจัยแบบ Prospective study เพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลปัจจัยเสี่ยงได้อย่างครบถ้วน และสามารถค้นหาปัญหาจากการใช้ยาได้มากขึ้น ทั้งก่อนและหลังการติดเชื้อดื้อยา

2. ควรให้เภสัชกรเข้าไปมีบทบาทในด้านการแก้ไขปัญหาจากการใช้ยา และมีส่วนร่วมในกำหนดแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ
3. ควรศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตอื่นของผู้ป่วยร่วมด้วย เช่น โรคประจำตัว การใช้ยาประจำตัว เป็นต้น
4. หากต้องการเปรียบเทียบความมากน้อยของปัจจัยที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ควรศึกษาเทียบในตึกผู้ป่วยเดียวกัน และระหว่างตึก
5. หากมีการศึกษาวิจัยต่อควรออกแบบการเก็บข้อมูลที่มีการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ และไม่ติดเชื้อ *A. baumannii* เพื่อที่จะสามารถเปรียบเทียบผลปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย สันติมาลีวรกุล. บทความพื้นฐานวิชาการสำหรับการศึกษาค้นคว้าต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์. ไทย ไกซ์ชยนิพนธ์. 2552(ตุลาคม);ฉบับที่3:หน้า1-16.
2. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center. สถานการณ์เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในประเทศไทย .2556. <http://narst.dmsc.moph.go.th/news001.html>. april,5, 2018.
3. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2005;5:450-9.
4. Lautenbach E, Polk RE. Resistant Gram-negative bacilli: A neglected healthcare crisis? Am J Health Syst Pharm 2007;64:S3-21; quiz S2-4.
5. Antibiotic resistance [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 18 March 2018]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>
6. [Internet]. Prachanath.su.ac.th. 2018 [cited 18 March 2018]. Available from: http://www.prachanath.su.ac.th/tbps/tbps2007_1/tbps2007_1_161-176.pdf
7. Alikhani MY, Hashemi SH, Aslani MM, Farajnia S. Prevalence and antibiotic resistance patterns of diarrheagenic Escherichia coli isolated from adolescents and adults in Hamedan, Western Iran. Iranian journal of microbiology. 2013;5(1):42.
8. Ascoglu S, Samore MH, Lipsitch M. A new approach to the analysis of antibiotic resistance data from hospitals. Microbial drug resistance. 2014;20(6):583-90.
9. Chankit Puttlerpong CP, Chawanasit W, Laohawaleesan W, Rungsang W, Ritteeverakul P. Antimicrobial Use in Hospital-Acquired Pneumonia with. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal-วารสาร ไทย เภสัชศาสตร์ และ วิทยาการสุขภาพ. 2011;6(1):32-8.
10. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(6):1383-91.
11. Ntirenganya C, Manzi O, Muvunyi CM, Ogbuagu O. High prevalence of antimicrobial resistance among common bacterial isolates in a tertiary healthcare facility in Rwanda. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2015;92(4):865-70.

12. Patolia S, Abate G, Patel N, Patolia S, Frey S. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacilli bacteremia. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2018;5(1):11-8.
13. Werarak P, Waiwarawut J, Tharavichitkul P, Pothirat C, Rungruanghiranya S, Geater SL, et al. *A. baumannii* nosocomial pneumonia in tertiary care hospitals in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(Suppl 2):S23-S33.
14. Thamlikitkul V, Rattanaumpawan P, Boonyasiri A, Pumsuwan V, Judaeng T, Tiengrim S, et al. Thailand antimicrobial resistance containment and prevention program. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2015;3(4):290-4.
15. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center. สถานการณ์เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในประเทศไทย .2556. <http://narst.dmsc.moph.go.th/news001.html>. april,5, 2018.
16. International PE. *Multivariate Data Analysis*. 6th ed: Pearson Education; 2006 30.
17. Tomaras AP, Flagler MJ, Dorsey CW, Gaddy JA, Actis LA. Characterization of a two-component regulatory system from *A. baumannii* that controls biofilm formation and cellular morphology. *Microbiology*. 2008;154(11):3398-409.
18. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*. 2015;13(1):42.
19. การอบรมเชิงปฏิบัติการการพัฒนาศักยภาพห้องปฏิบัติการเครือข่ายเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ(NARST), สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. 2561/มกราคม/22-24; โรงแรมริชมอนด์สไตลิส คอรเวนชั่น นนทบุรี; 2561.
20. ปรีชา มณฑานติกุล. Overview of antibiotic resistance mechanism. 2016:หน้า 68-72.
21. พรพรรณ ภูมานะชัย. Antimicrobial agent in drug-resistant gram-negative bacterial infection. 2016:หน้า 75-84.
22. Narksawat K, Danchaivijitr S, Siripanichgon K, Rongrungrueng Y. Risk factors for multi-drug resistant *A. baumannii* nosocomial infection. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(8):1633-9.
23. พิชชาพร อธิกวีริยะกุลและคณะ. Treatment of Multidrug-resistant *A. baumannii* in Thailand. *บทความเผยแพร่เพื่อให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์*.2540:1-25.

24. Ninghui Guo et al . Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *A. baumannii* complex in a hospital of Northern China .American Journal of Infection Control .2016 April 1 ; 44 : e37-e39 .Available form : URL:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655315011840> .Accessed October 15,2017
25. Narksawat K, Danchaivijitr S, Siripanichgon K, Rongrungrueng Y. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infection. J Med Assoc Thai. 2007;90(8):1633-9.
26. เกรียงไกร โกวิททางกูร. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจังหวัดร้อยเอ็ด (Factors associated with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection among admitted patients of Roi Et Hospital). Journal of Medicine and Health Sciences. 2017;24(2):11-22.
27. Vattanavanit V, Chayakul P. *Acinetobacter* infections in the intensive care unit. Songklanagarind Medical Journal. 2013;31(2):91-100.
28. Luvira V. Overview of antibiotic resistance. Songklanagarind Medical Journal. 2006;24(5):453-9.
29. นฤมล จ้อยเล็กและคณะ. การพัฒนาระบบการให้คะแนนปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดื้อยาหลายกลุ่มสำหรับผู้ป่วยใน. Nursing Journal. 2016;43(3):69-80.
30. พรพรรณวี โพธิ์เทียนทอง. Antimicrobial Resistance A Global Concern. วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนาองค์การเภสัชกรรม. 2559;23(3):9-12.
31. ประจวบ ทองเจริญและคณะ. ผลของการใช้กลวิธีหลากหลายต่อการปฏิบัติของบุคลากรสุขภาพในการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน. Nursing Journal. 2015;42(1):61-73.
32. De Francesco M, Ravizzola G, Peroni L, Bonfanti C, Manca N. Prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in an Italian hospital. Journal of infection and public health. 2013;6(3):179-85.
33. Lee C-M, Lim H-K, Liu C-P, Tseng H-K. Treatment of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. Scandinavian journal of infectious diseases. 2005;37(3):195-9.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยและใบยินยอม

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างโรงพยาบาลชลบุรี

ลำดับที่.....

แบบเก็บข้อมูลในงานวิจัย อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อเชื้อดื้อยา *Acinetobacter baumannii* ในโรงพยาบาลชลบุรี

1. รหัสผู้ป่วย

.....

2. เพศ

.....

3. ชื่อหอผู้ป่วย

.....

4. อายุผู้ป่วย

.....

5. วันที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล

.....

6. วันที่ผลของการเพาะเชื้อออก

.....

7. การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ

.....

8. การเสียชีวิต

.....

9. ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

.....

ภาคผนวก
แบบฟอร์มรายงานการเงิน

รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

ดื้อยาต้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชลบุรี

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ญ.อ. สุภาพดี ม่วงมี

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ.2560 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ.2561

ระยะเวลาการดำเนินการ 1 ปี 0 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ.2560 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2561

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 10,500 บาท เมื่อวันที่ 4 กันยายน 2561

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/ เกิน
ค่าตอบแทน	-	-	-
ค่าจ้าง	-	-	-
ค่าวัสดุ	7,000	5,111	1,889
ค่าใช้สอย	3,500	4,216	716
ค่าครุภัณฑ์	-	-	-
ค่าใช้จ่ายอื่น ๆ (โปรดระบุเป็นข้อย่อย)	-	- ค่าส่งทะเบียนโครงการ นำเสนอผลงานวิจัยนิสิต เภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 5 ปี การศึกษา 1/2561 จำนวน เงิน 1,500 บาท	1,500
รวม	10,500	10,827	จำนวนเงินเกิน 327

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษา โครงการวิจัย