

# อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *Acinetobacter Baumannii* Bacteremia ต่อยาต้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชลบุรี

ธัชพร บุตรี ภ.บ.\*, ณัฐวรริสร นิตยสุภาภรณ์ ภ.บ.\*, โชติกา ไชยลาภ ภ.บ.\*, เกศรินทร์ ชัยศิริ ภ.ม.\*\* , ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย ปร.ด.\*, สุธาบดี ม่วงมี ภ.ม.\*

## บทคัดย่อ

เชื้อดื้อยา *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) เป็นวิกฤติการณ์ที่เพิ่มขึ้นทั่วโลก **วัตถุประสงค์:** 1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ 2. เพื่อสร้างสมการที่ใช้ในการทำนายการเสียชีวิตโดยใช้สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก **วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาเชิงสำรวจแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำการศึกษาในโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่เดือน เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง มีนาคม พ.ศ.2561 โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง 1 ปี จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ **ผลการศึกษา:** อุบัติการณ์ผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพจำนวน 137 คน พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต คือ อายุน้อยกว่า 65 ปี (63.5 %) เพศหญิง (54 %) หอบหืดผู้ป่วยทั่วไป (67.2 %) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ  $\geq 7$  วัน (57.7 %) และการสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ (56.2 %) โดยมีความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจกับปัจจัยด้านอายุ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.004$ ) ซึ่งพบว่ามีปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยา ของผู้ป่วยภายหลังพบการติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ คือ ปัญหาเกี่ยวกับการไม่ใช่นยาตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลชลบุรี จำนวน 21 คน (ร้อยละ 25.30) และปัญหาการได้รับยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยจำนวน 62 คน (ร้อยละ 74.70) ท้ายสุดได้มีการสร้างสมการที่ใช้ในการทำนายการเสียชีวิตคือ  $Z = (-0.822) \text{ Female} + (0.683) \text{ ICU} - (0.552) \text{ Duration} + (0.653) \text{ Tube} + (19.396) \text{ DRP1} - (0.358) \text{ DRP2} - (0.895) \text{ Colistin} + (0.359) \text{ Piperacillin-tazobactam} - (0.310) \text{ Meropenem} + (1.736) \text{ Age}$  โดยใช้สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกและมีความแม่นยำในการทำนาย (Hit rate = 76.1%) **สรุปผลการศึกษา:** อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ คือ ปัจจัยด้านอายุ โดยมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับปัญหาในการใช้ยาและมีความเป็นไปได้ต่อการเสียชีวิต **คำสำคัญ :** อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยง, ต่อยาต้านจุลชีพ, *Acinetobacter baumannii*

## The Incidence and Risk Factors of Antimicrobial Resistance *Acinetobacter Baumannii* Bacteremia in Chonburi Hospital

Thanatchaporn Buttsee B.Pharm.\*, Nuttawarit Nittayasupaporn B.Pharm.\*, Chotika Chairlap B.Pharm.\*  
Kessarin Chaisiri M.Pharm.\*\* , Titinun Auamnoy Ph.D.\*, Suthabordee Muongmee M.Pharm.\*

## Abstract

Antimicrobial resistance *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is a crucial health crisis which increase globally and it is increasing. **Objectives:** 1.To investigate the incidence and risk factors of antimicrobial resistance *A. baumannii* infection. 2.To identify death prediction model using logistic regression analysis. **Method:** A retrospective cross-section survey study was conducted at Chonburi Hospital between April, 2017 to March, 2018. The data

\* คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

\* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University

\*\* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

\*\* Pharmacy Department, Chonburi Hospital

were retrospectively collected from 1-year medical records. **Results:** The incidence of the antimicrobial resistance from *A.baumannii* bacteremia was 137 patients. We found that patients with age lower than 65 years (63.5 %) was a significant ( $p = 0.014$ ) risk factor for death. The other factors namely- female gender (54 %), general wards (67.2 %), duration staying in the hospital before infections  $\geq 7$  days (57.7 %) and an insertion of infusion tubes before infection (56.2 %), did not significantly. However, insertion of infusion tubes factor related to age were significant ( $p = 0.004$ ). Two drug related problems were found among the patients with antimicrobial resistance from *A. baumannii* bacteremia. Firstly, antimicrobial under-treatment due to the Chonburi hospital guideline was found in 21 patients (25.30%). Secondly, improper drug selection was detected in 62 patients (74.70%). Finally, the prediction equation for death or survival was established via multiple logistic regression. The equation model to predict mortality was  $Z = (-0.822) \text{ Female} + (0.683) \text{ ICU} - (0.552) \text{ Duration} + (0.653) \text{ Tube} + (19.396) \text{ DRP1} - (0.358) \text{ DRP2} - (0.895) \text{ Colistin} + (0.359) \text{ Piperacillin-tazobactam} - (0.310) \text{ Meropenem} + (1.736) \text{ Age}$  (Hit rate = 76.1%). Conclusion, the incidence and risk factors of antimicrobial resistance of *A.baumannii* infection was age which was also associated with drug related problem and incurred possibility of death.

**Keywords :** Incidence and risk factor, Antimicrobial resistance, *Acinetobacter baumannii*

## บทนำ

การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเป็นปัญหาวิกฤตร่วมของผู้ป่วยหลายรายทั่วโลกที่ทวีความรุนแรงมากขึ้นในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุผล ซึ่งในปัจจุบันยาปฏิชีวนะที่เคยใช้รักษาได้ผลมีแนวโน้มการดื้อยาสูงขึ้น ทำให้ต้องเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นที่มีราคาสูงขึ้น ส่งผลทำให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงเกินความจำเป็น<sup>1,2</sup> จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศ พบว่าในปี ค.ศ. 2013 ประเทศสหรัฐอเมริกา เชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นลำดับที่สอง (43.4%) ของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ที่สอดคล้องกับในประเทศไทยพบว่ามี *A. baumannii* เป็นสาเหตุของการติดเชื้อลำดับที่สาม ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยมีอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8.3 ในปี ค.ศ. 2003 เป็นร้อยละ 8.8 ในปี ค.ศ. 2005 ส่วนในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบว่าการติดเชื้อในโรงพยาบาลเนื่องจาก *A. baumannii* เพิ่มขึ้นจาก 25 ครั้งต่อผู้ป่วย 10,000 ราย ในปี ค.ศ. 1999 เป็น 55 ครั้งต่อผู้ป่วย 10,000 ราย<sup>3</sup> สำหรับจากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทย จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (World health organization; WHO) การติดเชื้อดื้อยาในประเทศไทย จากปี ค.ศ. 2010 จนมาถึงปัจจุบัน พบว่ามีผู้ติดเชื้อดื้อยา 3.24 ล้านราย และในแต่ละปี มีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยา 38,841 ราย<sup>2</sup> จากข้อมูลของคณะกรรมการวิจัยและพัฒนาาระบบการควบคุมและป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขพบว่ามูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะของประเทศไทยมากกว่าปีละ 10,000 ล้านบาท ซึ่งในช่วง 10 ปีที่

ผ่านมา (พ.ศ.2543-2554)<sup>4</sup> นั้นมีการพบเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพมากขึ้น และมีการดื้อยาหลายขนาน (Multidrug-resistance; MDR) ซึ่งก่อให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจ เป็นมูลค่ามหาศาล ซึ่งเชื้อก่อโรคที่เป็นสัญญาณระดับประเทศ คือ *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Methicillin resistant staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus*, *Streptococcus pneumonia*, *Escherichia coli* และ *Salmonella spp.* เป็นต้น และเชื้อที่ก่อโรคเป็นอันดับหนึ่ง คือ *A. baumannii*<sup>1,2,5</sup>

จากข้อมูลการรายงานจาก WHO รายงานว่าเชื้อที่อยู่ในขั้นวิกฤตต้องการแก้ไขเป็นอันดับแรก คือ *A. baumannii*<sup>2</sup> เนื่องจากมีกลไกการดื้อยาที่ส่งผลต่อ *A. baumannii* ทั้งหมด 4 กลไก ได้แก่ การสร้างเอนไซม์ทำลายยา การลดการนำยาเข้าเซลล์โดยลดการสร้าง porin การขับยาออกจากเซลล์ การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยาเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการดื้อยาได้ง่าย จึงต้องนำไปแก้ไขเป็นอันดับแรก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า เพศชาย อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต การได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดในกระเพาะอาหาร การมีประวัติเคยรักษาด้วยยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือนที่ผ่านมา การมีแผลเรื้อรังหรือแผลติดเชื้อ การได้รับการสอดใส่ท่อหรือสายสวนเข้าสู่ร่างกาย การมีประวัติเคยติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในโรงพยาบาลภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การผ่าตัด การมีแผลไฟไหม้<sup>6,7</sup>

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* bacteremia ดื้อยาด้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชลบุรี

2. เพื่อสร้างสมการที่ใช้ในการทำนายการเสียชีวิตโดยใช้สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก

#### นิยามศัพท์เฉพาะ

1. การดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* หมายถึง การดื้อของเชื้อ *A. baumannii* ที่มีต่อยาปฏิชีวนะ ซึ่งเคยได้ผลดีในการรักษา ได้แก่ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม Carbapenem หรือ Colistin

2. การใช้ยาไม่เหมาะสม หมายถึง การใช้ยาด้านจุลชีพไม่ตรงตามแนวทางการรักษา การใช้ยาซ้ำซ้อนโดยไม่คำนึงถึงปัญหาเชื้อดื้อยา ขนาดยาและระยะเวลาที่ไม่เหมาะสมตามหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก

3. ปัญหาจากการใช้ยา (Drug related problems, DRPs) หมายถึง ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพตามแนวทางการรักษา และผู้ป่วยได้รับยาด้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมตามหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก

#### วิธีการศึกษา

##### 1. กลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาคือ ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ร่วมกับมีผลการเพาะเชื้อ *A. baumannii* ในเลือดได้ผลบวก และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลชลบุรี ในช่วงระหว่างเดือน เมษายน พ.ศ. 2560 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2561 โดยการศึกษาได้รับรองอนุมัติด้านจริยธรรมการศึกษาวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา (หนังสืออนุมัติเลขที่ 11/2561 วันที่ 2 มิถุนายน 2561) และคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลชลบุรี (หนังสืออนุมัติเลขที่ 60/2561 วันที่ 21 พฤศจิกายน 2561) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์

การคำนวณขนาดตัวอย่างที่ใช้ในกลุ่มสร้างสมการนี้ขึ้นกับจำนวนปัจจัยที่ต้องการศึกษาโดยตัวอย่างขั้นต่ำควรมีจำนวนประมาณ 15-20 เท่าของจำนวนปัจจัยที่ต้องการศึกษา และควรมีจำนวนตัวอย่างรวมไม่ต่ำกว่า 100 ตัวอย่าง

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

โดยกำหนดให้ N = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการในการศึกษาวิจัย

$$x = \text{จำนวนปัจจัยที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก ของปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาจำนวน 5 ตัวแปร}$$

แทนค่าในสูตร ได้  $N = 15x = 15(5) = 75$  ราย

และมีวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบใช้การสุ่มทั้งหมด Census เนื่องจากมี Population frame และข้อมูลไม่มีจำนวนมาก

##### 2. การเก็บข้อมูล

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 เก็บข้อมูลเพิ่มเติมโดยผ่านฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ลงในแบบเก็บข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้สร้างขึ้นมา โดยได้ผ่านการตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญ

##### 3. วิเคราะห์ทางสถิติ

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

3.1 ข้อมูลแบบนามบัญญัติ (Nominal scale) ได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ และข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ แสดงผลด้วยความถี่ (Frequency) และร้อยละ (Percentage)

3.2 เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* จะมี ปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วยในการนอนรักษาที่โรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนรักษาใน โรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อก่อนการติดเชื้อ ปัญหาทางด้านไม่ได้รับการรักษา ปัญหาการได้รับยาอย่างไม่เหมาะสม ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii*

3.3 สรุปและรายงานผลอุบัติการณ์ในรูปแบบร้อยละ และรายงานความสัมพันธ์ของตัวแปรโดยใช้ค่า P-value

#### ผลการศึกษา

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

**1. ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย**

จากจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดทั้งหมด 137 ราย โดยมีข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วย ระยะเวลาก่อนนอนโรงพยาบาล การสอดใส่ท่อช่วยหายใจ ข้อมูลการใช้ยาผู้ป่วย ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ เป็นดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* bacteremia

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
ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ (n=116)		
Colistin	49	42.2
Piperacillin-tazobactam	13	11.2
Meropenem	58	50.0
Other	90	77.7

\* \*หมายเหตุ ผู้ป่วย 1 ราย อาจใช้ยามากกว่า 1 ชนิด

**2. ปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii***

จากการศึกษาปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยภายหลังที่พบภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือด พบว่ามีปัญหาหลักสองอย่าง คือ ปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทาง การรักษา และปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับ

ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม โดยพบว่า ปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม มีจำนวนมากกว่า ปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทาง การรักษา โดยปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม มีร้อยละ 25.30 และปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทาง การรักษา มีร้อยละ 74.70 ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *A. baumannii*

ปัญหาจากการใช้ยา*	จำนวน (N=137)	ร้อยละ
ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทาง การรักษา	21	25.30
ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม	62	74.70
รวม	83	100

\*หมายเหตุ ผู้ป่วย 1 รายอาจพบปัญหา มากกว่า 1 ปัญหา

**3. ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต**

ผลการศึกษานี้ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต โดยปัจจัยที่ศึกษามีดังต่อไปนี้ ได้แก่ เพศ อายุ หอพักผู้ป่วยในการนอนรักษาในโรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ โดยพบว่า คือ อายุน้อยกว่า 65 ปี ร้อยละ 63.5 เพศหญิง ร้อยละ 54 หอพักผู้ป่วยทั่วไป ร้อยละ 67.2 ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ ≥ 7 วัน ร้อยละ 57.7 และการสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ ร้อยละ 56.2 ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* โดยปัจจัยที่จะส่งผลอย่างมีนัยสำคัญคือ ปัจจัยด้านอายุ ( $p = 0.004$ ) โดยอ้างอิงมาจากการสมการการทำนายการเสียชีวิตที่ทางคณะผู้วิจัยได้สร้างขึ้น ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ <i>A. baumannii</i> *	จำนวน	ร้อยละ
อายุน้อยกว่า 65 ปี	87	63.5
เพศหญิง	74	54
หอพักผู้ป่วยทั่วไป	92	67.2
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ ≥ 7 วัน	79	57.7
การสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ	77	56.2

\*หมายเหตุ ผู้ป่วย 1 รายอาจพบปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 1 ปัจจัย

จากการศึกษาเพิ่มเติมปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตเสริมด้านการได้รับยา โดยจะมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมดได้แก่ เพศ อายุ หอบพักผู้ป่วยในการนอนรักษาที่โรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนรักษาในโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ การสอดใส่ท่อก่อนการติดเชื้อ ปัญหาทางด้านไม่ได้รับการรักษา ปัญหาการได้รับยาอย่างไม่เหมาะสม ข้อมูลการได้รับยาปฏิชีวนะ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* โดยปัจจัยที่จะส่งผลอย่างมีนัยสำคัญ คือ ปัจจัยด้านอายุ โดยอ้างอิงมาจากการสร้างสมการการทำนายการเสียชีวิต ดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii*

**Classification Table<sup>a</sup>**

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

p value is 0.500 โดยค่า Hit rate = 76.1%

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

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลคือการวิเคราะห์พหุการถดถอยพหุแบบลอจิสติก (Multiple Logistic Regression Analysis) ผลการวิจัยพบว่า ปัจจัยส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* สามารถอธิบายจำนวนครั้งของการเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 80.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 สามารถสร้างสมการพยากรณ์การทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้ดังสมการนี้

$$Z = (-0.822) \text{ Female} + (0.683) \text{ ICU} - (0.552) \text{ Duration} + (0.653) \text{ Tube} + (19.396) \text{ DRP1}^* - (0.358) \text{ DRP2}^{**} - (0.895) \text{ Colistin} + (0.359) \text{ Piperacillin-tazobactam} - (0.310) \text{ Meropenem} + (1.736) \text{ Age}$$

\*DRP1 หมายถึง ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทางการรักษา

\*\*DRP2 หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม

## วิจารณ์

อุบัติการณ์ผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดที่ติดต่อยาต้านจุลชีพจำนวน 137 คน พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต ได้แก่ อายุน้อยกว่า 65 ปี ร้อยละ 63.5 เพศหญิง ร้อยละ 54 หอบพักผู้ป่วยทั่วไป ร้อยละ 67.2 ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อ  $\geq 7$  วัน ร้อยละ 57.7 และการสอดใส่ท่อช่วยหายใจก่อนการติดเชื้อ ร้อยละ 56.2 โดยมีความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจกับปัจจัยด้านอายุ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.004$ ) สาเหตุอาจมาจากจำนวนผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อย เนื่องจากการกำหนดเกณฑ์ตัดเข้าที่จำกัดเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดเท่านั้น แต่ส่งผลทำให้ผลลัพธ์ที่ได้มีความน่าเชื่อถือและเฉพาะเจาะจงกับกลุ่มตัวอย่างที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดเชื้อคือยา *A. baumannii* มากกว่ารูปแบบงานวิจัยอื่น นอกจากนี้รูปแบบงานวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังทำให้การวิเคราะห์ปัจจัยด้านปัญหาจากการใช้ยาสามารถเก็บได้เฉพาะหลังจากที่ผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือด ซึ่งพบว่ามีปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยา 2 ปัญหาหลักของผู้ป่วยภายหลังพบการติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือดที่ติดต่อยาต้านจุลชีพ ปัญหาแรกคือปัญหาเกี่ยวกับการไม่ใช้ยาตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลชลบุรี จำนวน 21 คน (ร้อยละ 25.30) และปัญหาการได้รับยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วย จำนวน 62 คน (ร้อยละ 74.70) และทั้ง 2 ปัญหานี้ ไม่สามารถนำมาศึกษาเป็นปัจจัยที่ส่งผลการศึกษาได้ มีข้อจำกัดในการเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลเรื่องโรคประจำตัว โรคร่วม สาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาต้านจุลชีพได้อย่างต่อเนื่องตามแพทย์สั่ง รวมทั้งระยะเวลาในการเก็บข้อมูลการทำวิจัยที่สั้นเกินไป ซึ่งโดยทั่วไปจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การศึกษาส่วนใหญ่มีการเก็บข้อมูลปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ประวัติโรค ภาวะคุ้มกันบกพร่อง ประวัติการได้รับยา เป็นต้น และทำการศึกษาใช้ระยะเวลานานกว่านี้ หรือมีการศึกษา Ward อื่น ๆ นอกเหนือจาก ICU Ward และ Non ICU Ward เป็นต้น

ในส่วนผลการศึกษาปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยภายหลังที่พบภาวะติดเชื้อ *A. baumannii* ในกระแสเลือด พบว่าปัญหาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม มีจำนวนมากกว่า ปัญหาจากการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามแนวทางการรักษาแต่ยังไม่สามารถสรุปผลทั้งหมดได้ว่าเป็นปัญหาจากการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย เนื่องจาก

ข้อจำกัดของรูปแบบการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลังทำให้อาจจะศึกษาถึงสาเหตุของปัญหาได้ไม่ครบถ้วน ทั้งนี้ผลการรักษาจะต้องขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ดูแลผู้ป่วยในเวลานั้น ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้รับการรักษา เพราะเหตุผลบางประการ เช่น แพทย์พิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative care) จึงทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นปัญหาเกี่ยวกับการได้รับยาหรือการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมอย่างแท้จริงทั้งหมด และปัญหาที่เกี่ยวกับยา ไม่ได้มีเพียงแค่ ปัญหาด้านการไม่ได้รับการรักษา หรือ ปัญหาการได้รับยาอย่างเหมาะสม แต่ปัญหาที่เกี่ยวกับยายังมีปัญหาคืออื่น ๆ ที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้จากงานวิจัยนี้ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาไม่จำเป็น (Unnecessary drug therapy) ขนาดใช้ยาน้อยเกินไป (Dosage too low) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction) ขนาดใช้ยามากเกินไป (Dosage too high) ความไม่ร่วมมือการใช้ยาของผู้ป่วย (Adherence) และปัญหาการเข้าถึงยาตามสิทธิการรักษาของผู้ป่วยและค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับยา นอกจากนี้แนวทางรักษาของโรงพยาบาลไม่ได้เป็นแนวทางเดียวกันกับแนวทางการรักษา (Guideline) ตามที่ศึกษาทั้งหมด สาเหตุอาจมาจากความรุนแรงของเชื้อแตกต่างจากที่อื่น ทั้งนี้คงต้องพิจารณาจากข้อมูลการจัดทำแบบแผนความไวเชื้อต่อยาด้านจุลชีพ (Antibiogram) ของโรงพยาบาลเป็นหลัก ซึ่งทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่า เป็นปัญหาจากการใช้ยาได้

ท้ายสุดได้มีการสร้างสมการที่ใช้ในการทำนายการเสียชีวิตคือ  $Z = (-0.822) \text{ Female} + (0.683) \text{ ICU} - (0.552) \text{ Duration} + (0.653) \text{ Tube} + (19.396) \text{ DRP1} - (0.358) \text{ DRP2} - (0.895) \text{ Colistin} + (0.359) \text{ Piperacillin-tazobactam} - (0.310)$  โดยใช้สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกและมีความแม่นยำในการทำนาย (Hit rate = 76.1%) การวิเคราะห์สมการที่คำนวณมาจากโปรแกรม SPSS ซึ่งพบว่ามีความแม่นยำสูง ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยอื่น จากงานวิจัยของพิชชาพร อธิกวรีระกุล และคณะ<sup>9</sup> ได้ศึกษาเรื่องที่ได้เผยแพร่ให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ Treatment of multidrug-resistant *A. baumannii* in Thailand<sup>9</sup> งานวิจัยนี้พบได้ว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ การรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน การมีประวัติเป็นโรคหัวใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาตัวในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติ การใส่สายสวนในร่างกายการมีประวัติการได้รับยาด้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporins aminoglycosides และ imipenem มาก่อนซึ่งมีความสอดคล้องทางด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ

และจากงานวิจัย Ninghui Guo และคณะ<sup>9</sup> 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<sup>10</sup> ซึ่งมีความสอดคล้องในด้านอายุ แต่ไม่ได้มีการสร้างความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยที่ส่งผลต่อการติดเชื้อคือ *A. baumannii* พบว่ามี ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ที่ส่งผลต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* คือ ปัจจัยทางด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจในโรงพยาบาลและปัจจัยทางด้านอายุ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของกัลยาณี ศุภะศรรงค์ และคณะ<sup>9</sup> ได้ทำการวิจัยแบบ case-control study ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อคือ *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. การรักษาด้วย Cephalosporins Generation 3 และ 4. Metronidazole และ ยา Piperacillin-tazobactam และจากงานวิจัยของพิชชาพร อธิกวรีระกุล และคณะ<sup>9</sup> ได้ศึกษาเรื่องที่ได้เผยแพร่ให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ Treatment of multidrug-resistant *A. baumannii* in Thailand งานวิจัยนี้พบได้ว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ การรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน การมีประวัติเป็นโรคหัวใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาตัวในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติ การใส่สายสวนในร่างกายการมีประวัติการได้รับยาด้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporins aminoglycosides และ imipenem มาก่อน ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การผ่าตัด การมีแผลไฟไหม้ ซึ่งมีความสอดคล้องทางด้านการสอดใส่ท่อช่วยหายใจ และจากงานวิจัย Ninghui Guo และคณะได้ศึกษาเรื่อง Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *A. baumannii* complex in a hospital of Northern China ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มี

ความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *A. baumannii* MDR complex ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมาก ภาวะปอดบวม การระบายน้ำออกจากสายสวน การรักษาตัวที่ห้อง ICU<sup>10</sup> ซึ่งมีความสอดคล้องในด้านอายุ

### ข้อจำกัดงานวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบ Retrospective จึงทำให้เก็บข้อมูลปัจจัยที่ต้องการศึกษาได้ครบถ้วน

2. การเก็บข้อมูลอาจไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลบางอย่างได้ ได้แก่ ข้อมูลเรื่องโรคประจำตัว โรคร่วม การใช้อาาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านจุลชีพ และสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาต้านจุลชีพได้อย่างต่อเนื่องตามแพทย์สั่ง

3. แนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อ *A. baumannii* ณ โรงพยาบาลชลบุรี เป็นแนวทางการรักษาเฉพาะที่ โรงพยาบาลชลบุรี อาจไม่สอดคล้องกับการรักษามาตรฐาน ทั้งนี้ อาจขึ้นกับ ข้อมูลการจัดทำแบบแผนความไวเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (Antibiogram) ของแต่ละโรงพยาบาลรวมทั้งดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

### ข้อเสนอแนะ

1. ควรออกแบบงานวิจัยแบบ Prospective study เพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลปัจจัยเสี่ยงได้อย่างครบถ้วน และ

2. สามารถค้นหาปัญหาจากการใช้ยาได้มากขึ้น ทั้งก่อนและหลังการติดเชื้อคือยา

3. ควรให้เภสัชกรเข้าไปมีบทบาทในด้านการแก้ไขปัญหาจากการใช้ยา และมีส่วนร่วมในกำหนดแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ

4. ควรศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตอื่น ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วย เช่น โรคประจำตัว การใช้อาาประจำตัว

5. หากต้องการเปรียบเทียบความมากมายของปัจจัยที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ควรศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยเดียวกัน และระหว่างตึก

6. หากมีการศึกษาวิจัยต่อควรออกแบบการเก็บข้อมูลที่มีการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ *A. baumannii* เพื่อที่จะสามารถเปรียบเทียบผลปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Lautenbach E, Polk RE. Resistant Gram-negative bacilli: A neglected healthcare crisis? Am J Health Syst Pharm 2007;64:S3-21; quiz S2-4.
2. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet].2018 [cited 2018 March 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roumelaki 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.
7. 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.

8. Atigaviriyagoon P, Maneesri Y, Pingyos R. Treatment of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Thailand. Articles published to educate healthcare professionals 1997;1-25.
  9. Guo N, Xue W, Tang D, Ding J, Zhao B. China Am J Infect Control [Internet]. 2016 [cited 2018 April 1]; 44:e37-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655315011840>. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *A. baumannii* complex in a hospital of Northern
  10. Surasarang K, Narksawat K, Danchaivijitr S, Siripanichgon K, Sujirarat D, Rongrungrueng Y, Kiratisin P. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infection. J Med Assoc Thai 2007;90(8):1633-9.
-